



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA

IAN DE ALENCAR IRIZAWA

**USO DE REDES NEURAIIS ARTIFICIAIS NA MODELAGEM
CINÉTICA DE EXTRAÇÃO SUPERCRÍTICA E
COMPARAÇÃO COM MODELOS FENOMENOLÓGICOS**

DIADEMA

2020

IAN DE ALENCAR IRIZAWA

**USO DE REDES NEURAIAS ARTIFICIAIS NA MODELAGEM
CINÉTICA DE EXTRAÇÃO SUPERCRÍTICA E
COMPARAÇÃO COM MODELOS FENOMENOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como exigência parcial para obtenção de Bacharel
em Engenharia Química ao Instituto de Ciências
Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da
Universidade Federal de São Paulo – Campus
Diadema.

Orientador: Profa. Dra. Priscilla Carvalho Veggi

Coorientador: Prof. Dr. Tiago Dias Martins

DIADEMA

2020

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Irizawa, Ian de Alencar

Uso de redes neurais artificiais na modelagem cinética de extração supercrítica e comparação com métodos clássicos / Ian de Alencar Irizawa. – – Diadema, 2020.

62 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2020.

Orientadora: Priscilla Carvalho Veggi

Coorientador: Tiago Dias Martins

1. Artemisinina. 2. Extração Supercrítica. 3. Modelagem Cinética. 4. Redes Neurais. 5. Simulação. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Campus Diadema da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

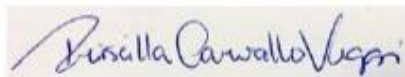
IAN DE ALENCAR IRIZAWA

**USO DE REDES NEURAIIS ARTIFICIAIS NA
MODELAGEM CINÉTICA DE EXTRAÇÃO
SUPERCRÍTICA E COMPARAÇÃO COM MODELOS
FENOMENOLÓGICOS**

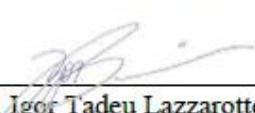
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Engenharia Química, ao Instituto de
Ciências Ambientais, Químicas e
Farmacêuticas da Universidade Federal
de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em: 15/10/2020

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Priscilla Carvalho Veggi
Orientadora



Prof. Dr. Igor Tadeu Lazzarotto Bresolin



Prof. Dr. Carlos Alexandre Moreira da Silva

Diadema (SP)
2020

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus e à minha família. Sem eles não conseguiria ter chegado a esse momento. Obrigado família por me apoiarem e estarem presentes em todos os momentos. Sei o quanto vocês lutaram e se esforçaram para que eu tivesse a melhor formação e educação possível. Novamente, muito obrigado. Vocês são essenciais na minha vida.

Agradeço aos meus orientadores Priscilla Veggi e Tiago Martins que foram fundamentais para todo desenvolvimento desse trabalho e por acreditarem em mim nesse projeto. Gostaria de ressaltar que admiro muito cada um de vocês por conseguirem passar todo o conhecimento de uma forma didática e por estarem sempre dispostos a ajudar.

Gostaria de agradecer também a todos os amigos da UNIFESP e especialmente, aos meus colegas da turma Engenharia Química 09 Integral que compartilharam de tantos momentos especiais e contribuíram grandemente com o meu desenvolvimento. Cada um de vocês ficará guardado no meu coração.

Ao meu professor de tantas horas e que estava sempre disposto a me ajudar e ouvir durante a graduação, Lucas Alves, meu muito obrigado. Você sabe, como ninguém, auxiliar o próximo e sempre dar o seu melhor. Aos meus grandes amigos e irmãos de UNIFESP, dentre eles: João Gabriel, Beatriz Castro, Kamila Moraes, Pedro Maia, Matheus Barone, Rodrigo Mocarzel, Evandro Varandas, Isabella Chiaradia, Marcos Mascagni, Henrique Maziero, Eduardo Osti, Henrique Brunca, Pedro Saldanha, Evelyn Stramaro, Débora Demez, Lucas Santos, Matheus Marçal, Henrique Santos, Daniela Fernandes e Fernanda Tang, Caio Krauthamer, meu grande agradecimento. Cada um de vocês foi fundamental durante essa caminhada. Obrigado por sempre me apoiarem, estarem ao meu lado e me derem força.

Por fim, agradeço ao CAUEQ e ao time de voleibol do Campus Diadema por me ajudarem a me tornar um ser humano melhor. Com toda certeza a participação em tais entidades me proporcionaram experiências incríveis, as quais me transformaram e me ajudaram a me tornar uma pessoa melhor.

RESUMO

A artemisinina é o composto majoritário sintetizado a partir da *Artemísia annua* L. de grande interesse para as indústrias farmacêuticas, cosméticas e/ou alimentícia. Sua principal característica é sua propriedade antimalárica, descoberta esta que rendeu um Prêmio Nobel. Em se tratando do emprego da extração com fluidos supercríticos na obtenção destes compostos, inúmeras pesquisas vêm empregando modelos matemáticos para descrever o comportamento cinético desse processo, que se destaca por ser sustentável, uma *green technology*. Neste sentido, este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma rede neural artificial para modelar a cinética de extração supercrítica de artemisinina. Foram utilizados oito experimentos com diferentes condições operacionais como base de dados. Para o desenvolvimento da rede, foram traçadas duas estratégias a fim de se obter uma curva cinética com a massa de extrato de artemisinina em função do tempo. Na primeira estratégia do treinamento da rede, utilizaram-se como variáveis de entrada a pressão de operação, temperatura do solvente, vazão de solvente e massa de extrato nos tempos t e $t-1$. A variável de saída foi a massa de extrato no tempo $t+1$. Na segunda estratégia se utilizou como variáveis de entrada a pressão, temperatura, vazão do solvente e o tempo, tendo como variável de saída a massa de extrato no tempo t . Foram testadas diversas configurações e avaliou-se o erro médio percentual da simulação, bem como a correlação de Pearson a seleção da melhor rede. A melhor RNA foi obtida a partir da segunda estratégia, com uma estrutura contendo 7 neurônios na primeira camada intermediária e 1 neurônio na segunda (estrutura 4-7-1-1), com funções de ativação Purelin-Tansig-Tansig. Essa rede foi capaz de descrever e prever de maneira precisa a cinética da extração supercrítica da artemisinina com uma alta correlação de Pearson de 0,997 e um baixo erro médio na simulação de, aproximadamente, 5%. Além disso, ao compararmos o erro médio quadrático obtido pelo melhor dos modelos fenomenológicos estudados, esta obteve um erro de $2,358 \cdot 10^{-1}$, valor este extremamente inferior ao obtido pela RNA 4-7-1-1, que obteve um erro excepcionalmente baixo, $2,619 \cdot 10^{-3}$. Com isso, pôde-se comprovar a eficiência da rede neural desenvolvida e sua excelente capacidade de generalização do processo.

Palavras Chaves: artemisinina, extração com fluido supercrítico, rede neural artificial, sustentabilidade.

ABSTRACT

Artemisinin is the major compound synthesized from *Artemisia annua* L. of great interest for the pharmaceutical, cosmetic and / or food industries. Its main characteristic is its antimalarial property, a discovery that won a Nobel Prize. Regarding the use of extraction with supercritical fluids to obtain these compounds, numerous researches have been using mathematical models to describe the kinetic behavior of this process, which stands out for being sustainable, a green technology. In this sense, this work aimed to develop an artificial neural network to model the kinetics of supercritical extraction of artemisinin. Eight experiments with different operational conditions were used as a database. For the development of the network, two strategies were devised in order to obtain a kinetic curve with the mass of artemisinin extract as a function of time. In the first network training strategy, operating pressure, solvent temperature, solvent flow rate and extract mass at times t and $t-1$ were used as input variables. The output variable was the extract mass at time $t + 1$. In the second strategy, pressure, temperature, solvent flow and time were used as input variables, with the extract mass at time t as the output variable. Several configurations were tested and the average percentage error of the simulation was evaluated, as well as Pearson's correlation to the selection of the best network. The best RNA was obtained from the second strategy, with a structure containing 7 neurons in the first intermediate layer and 1 neuron in the second (structure 4-7-1-1), with Purelin-Tansig-Tansig activation functions. This network was able to accurately describe and predict the kinetics of the supercritical extraction of artemisinin with a high Pearson correlation of 0.997 and a low average error in the simulation of approximately 5%. In addition, when comparing the mean square error obtained by the best of the studied phenomenological models, it obtained an error of $2.358 \cdot 10^{-1}$, a value that is extremely lower than that obtained by RNA 4-7-1-1, which obtained an exceptionally low error, $2,619 \cdot 10^{-3}$. With that, it was possible to prove the efficiency of the developed neural network and its excellent ability to generalize the process.

Keywords: artemisinin, supercritical fluid extraction, artificial neural network, sustainability.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DIAGRAMA DE FASES GENÉRICO DE PRESSÃO <i>VERSUS</i> TEMPERATURA.	5
FIGURA 2 – CURVA DE EXTRAÇÃO GENÉRICA DE MASSA ACUMULADA DE EXTRATO EXTRAÍDA POR TEMPO COM PERÍODOS DE EXTRAÇÃO CER, FER E DIFUSÃO.	8
FIGURA 3 - ESTRUTURA DE UMA RNA (REDE NEURAL ARTIFICIAL) (OLIVEIRA, 2010).	16
FIGURA 4 - MODELO DE UM NEURÔNIO ARTIFICIAL GENÉRICO (FURTADO, 2011).	16
FIGURA 5 - UNIDADE DE EXTRAÇÃO SUPERCRÍTICA UTILIZADA NO EXPERIMENTO DE CONDORI, 2005.	22
FIGURA 6 - ESTRUTURA DA RNA DA PROPOSTA I.	24
FIGURA 7 - ESTRUTURA DA RNA DA PROPOSTA II.	24
FIGURA 8 - (A) ESTRUTURAS DA RNA DA PROPOSTA I COM DUAS CAMADAS INTERMEDIÁRIAS; (B) ESTRUTURA DA RNA DA PROPOSTA II COM DUAS CAMADAS INTERMEDIÁRIAS.	33
FIGURA 9 - GRÁFICO DE VALORES EXPERIMENTAIS <i>VERSUS</i> GERADOS PELA RNA 5-2-1 EM SEU TREINAMENTO, TESTE E VALIDAÇÃO.	38
Figura 10 - GRÁFICOS DE MASSA EXTRAÍDA (g) <i>VERSUS</i> TEMPO (min) DA REDE NEURAL 4-7-1-1 E DOS DADOS EXPERIMENTAIS, PARA (a) P = 50 bar, T = 400° C e Q = 5,5 Kg/m ³ ; (b) P = 50 bar, T = 400° C e Q = 11,1 Kg/m ³ ; (c) P = 50 bar, T = 200° C e Q = 5,5 Kg/m ³ ; (d) P = 50 bar, T = 200° C e Q = 11,1 Kg/m ³ ; (e) P = 30 bar, T = 400° C e Q = 5,5 Kg/m ³ ; (f) P = 30 bar, T = 400° C e Q = 11,1 Kg/m ³ (g) P = 30 bar, T = 200° C e Q = 5,5 Kg/m ³ ; (h) P = 30 bar, T = 200° C e Q = 11,1 Kg/m ³	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - TEMPERATURA E PRESSÃO CRÍTICA DE SOLVENTES EMPREGADOS NA SFE.	7
TABELA 2 - CONDIÇÕES VARIADAS NO EXPERIMENTO DA <i>ARTEMISIA ANNUA</i> L.	23
TABELA 3 - RESUMO DE ESTRATÉGIAS PROPOSTAS.	25
TABELA 4 - RESUMO DE ESTRATÉGIAS PROPOSTAS.	32
TABELA 5 - DESEMPENHO RNA DA PROPOSTA I.	36
TABELA 6 - DESEMPENHO RNA DA PROPOSTA COM VARIÁVEL TEMPO.	39
TABELA 7 - VALORES DE FUNÇÃO OBJETIVO VIA RNA COMPARADA A MODELOS FENOMENOLÓGICOS.	42

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	OBJETIVO	2
1.2	ORGANIZAÇÃO DO TEXTO	3
2	EXTRAÇÃO	4
2.1	EXTRAÇÃO COM FLUIDOS SUPERCRÍTICOS (EFS)	4
2.2	CINÉTICA DE EXTRAÇÃO	7
2.3	MODELAGEM MATEMÁTICA	9
2.3.1	<i>Modelo de Crank</i>	9
2.3.2	<i>Modelo de Tan & Liou</i>	10
2.3.3	<i>Modelo de Sovová</i>	11
2.3.4	<i>Modelo de Goto et al. (1993)</i>	13
2.3.5	<i>Modelo de Martínez et al. (2003)</i>	14
3	REDES NEURAIS ARTIFICIAIS	15
3.1	ESTRUTURA E APRENDIZADO DAS REDES NEURAIS ARTIFICIAIS	15
3.2	FUNÇÃO OBJETIVO	18
3.3	ALGORITMOS DE OTIMIZAÇÃO	18
3.4	APLICAÇÕES DE RNAs EM EXTRAÇÕES SUPERCRÍTICAS (SFE)	20
4	METODOLOGIA	22
4.1	COLETA E TRATAMENTO DE DADOS	22
4.2	SELEÇÃO DE VARIÁVEIS DE ENTRADA E SAÍDA DA REDE NEURAL ARTIFICIAL	23
4.3	TREINAMENTO	25
4.4	SIMULAÇÃO	25
4.5	ANÁLISE DE RESULTADOS	26

	4.5.1	<i>Função objetivo</i>	26
	4.5.2	<i>Coeficiente de correlação de Pearson</i>	26
	4.5.3	<i>Erro Médio</i>	267
5		RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
	5.1	INTRODUÇÃO.....	30
	5.2	MÉTODOS.....	32
	5.3	DEFINIÇÃO DO MODELO NEURAL.....	33
	5.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
	5.4.1	<i>Proposta I</i>	35
	5.4.2	<i>Proposta II</i>	38
	5.5	CONCLUSÕES.....	42
6		CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	44
7		PRODUÇÕES CIENTÍFICAS	45
8		REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
9		APÊNDICE	53

1 INTRODUÇÃO

As plantas são utilizadas pelos seres humanos desde a pré-história para os mais diferentes fins, sejam medicinais, cosmetológicos ou alimentares, sendo elas fundamentais para seu desenvolvimento, bem estar e sobrevivência. Em nosso cotidiano continuam presentes sejam na forma industrializada ou natural. Apesar da tecnologia ter trazido maior facilidade no desenvolvimento e disseminação de fármacos, a utilização de matrizes vegetais para fins medicinais ainda representa o único recurso disponível para cerca de 75% da população mundial (DOS SANTOS, 2011).

Uma planta que tem atraído grande atenção da comunidade científica é a Artemísia (*Artemísia annua* L). Conhecida como “rainha das ervas”, ela carrega consigo propriedades medicinais provenientes, principalmente, do composto bioativo de maior interesse, artemisinina, a qual se destaca por seu caráter efetivo antimalárico contra cepas de *Plasmodium spp* (NEWTON & WHITE, 1999), tornando-se alvo dos cientistas para o desenvolvimento de formas de tratamento e prevenção da malária, fato este que rendeu um Nobel de Medicina em 2015 para Youyou Tu pelo isolamento do princípio ativo artemisinina (YOUYOU, TU, 2015).

Por tamanha importância dos produtos naturais, o estudo da obtenção dos seus compostos bioativos é de extrema relevância (SONAGLIO *et al.*, 2007). Neste contexto, a extração de compostos ativos utilizando a extração com fluidos supercríticos (SFE: *Supercritical Fluid Extraction*), principalmente empregando o dióxido de carbono, é uma tecnologia com significativas vantagens em relação aos métodos de extração convencionais (DELL VALLE & AGUILERA, 1999). Na SFE, o solvente é facilmente removível do soluto, possui rápida extração, pouco ou nenhum solvente orgânico, além de operar a baixas temperaturas, evitando assim a degradação térmica de compostos ativos do extrato (CAVALCANTI, 2013). Além disso, um dos grandes destaques da extração supercrítica é também sua sustentabilidade, visto que é um processo limpo, eficiente e com extratos ambientalmente amigáveis.

A partir dos dados da cinética de extração da SFE, os parâmetros dos modelos fenomenológicos podem ser ajustados. Esses modelos tem como vantagem a consideração de etapas elementares do fenômeno, porém algumas dificuldades são encontradas nessa metodologia. Além de haver simplificações para cada modelo, outro fator que dificulta é o

grande número de parâmetros a serem ajustados que geralmente dependem das condições do processo, tais como a temperatura e pressão. Além disso, o comportamento do valor dos parâmetros em função das variáveis de processo nem sempre é simples, o que dificulta sua aplicação num contexto prático. Por isso, é primordial o desenvolvimento de modelos que sejam mais eficientes, a fim de se planejar e obter a melhor predição do processo.

Como alternativa aos modelos fenomenológicos, são utilizadas as redes neurais artificiais (RNAs). As RNAs são estudadas desde a década de 40 e possuem diversas vantagens sobre os modelos fenomenológicos, pois são mais simples para se trabalhar com estimativa de parâmetros. Quando em grande número, possuem a flexibilidade para se adaptar a situações completamente diferentes, e podem generalizar o modelo para mais de um experimento, ou tipo de experimento, além de gerar uma única equação que pode servir para diferentes condições de processo (SOARES, 2017).

1.1 Objetivo

Este trabalho teve como objetivo obter uma ou mais redes neurais artificiais (RNAs) capazes de prever a cinética de extração supercrítica da *Artemisia Annua* L. em diferentes condições operacionais, utilizando duas propostas para predição da curva de extração.

Além disso, teve-se o objetivo de compararmos os efeitos das diferentes funções de ativação (linear, logarítmica-sigmóide e tangente hiperbólica), e métodos de otimização (Levenberg-Marquardt, Resilient-Backpropagation, Gradient descent backpropagation, Scale Conjugate Gradient e Bayesian regularization backpropagation), comparação de resultados em função da utilização de diferentes variáveis de entrada e comparação dos resultados obtidos via RNAs com dados de extração supercrítica da *Artemisia Annua* L. obtidos por CONDORI (2005), aplicados aos modelos clássicos de SOVOVÁ (1994), CRANK (1975) e GOTO *et al.* (1993), TAN & LIOU (1989) e MARTÍNEZ (2003).

1.2 Organização do texto

Este Trabalho de Conclusão de Curso não foi escrito de forma canônica, na qual os resultados e discussão são apresentadas na forma de um artigo. No capítulo inicial está exposto a introdução e contextualização dos assuntos abordados no presente texto.

O Capítulo 2 será dedicado a apresentação da prática do processo de extração com fluido supercrítico, sua teoria e aplicações na engenharia química, bem como suas vantagens e desvantagens frente a técnicas tradicionais. Além disso, será apresentada a curva cinética de extração do processo com suas etapas.

No Capítulo 3 será apresentado a teoria e aplicação de redes neurais artificiais e o funcionamento das etapas para obtenção das RNAs, assim como a função objetivo utilizada no trabalho e os algoritmos de otimização. Por fim, são apresentadas as diversas aplicações recentes de RNAs na engenharia e sua ampla gama de possibilidades.

O Capítulo 4 é dedicado para a explanação da metodologia e ferramentas utilizadas neste trabalho. Há também, a breve descrição do procedimento e as propostas empregadas para obtenção da melhor RNA.

No Capítulo 5, o artigo submetido à uma revista científica apresenta os principais resultados e discussão obtidos no presente trabalho. Já no capítulo 6 são apresentadas as conclusões e sugestões para futuros trabalhos.

Por fim, no Capítulo 7 estão as produções científicas produzidas durante a realização deste trabalho de conclusão de curso. O Capítulo 8 apresenta as referências bibliográficas e o Capítulo 9 o apêndice.

2 EXTRAÇÃO

Nos últimos anos, a demanda internacional por óleos essenciais a partir de matrizes vegetais têm aumentado o interesse por novos processos de extração, visando melhorar a qualidade dos extratos obtidos das plantas, bem como, baixar custos operacionais de processo. Um levantamento da *Crystal Market Research* mostra a dimensão desse mercado de óleos essenciais, que, em 2014, valia USD 5,49 bilhões e tem previsão de alcançar um patamar de USD 12,56 bilhões em 2023, com taxa de crescimento anual de 9,63% (RESEARCH, 2018).

Métodos como hidrodestilação e destilação por arraste a vapor são os métodos tradicionalmente utilizados na indústria, as quais se utilizam da diferença de volatilidade para obtenção dos compostos. Por conseguir tratar quantidades significativas de material de uma só vez, o arraste a vapor é mais utilizado (SARTOR, 2009). Porém, uma das grandes desvantagens são as altas temperaturas utilizadas no processo, causando assim degradação do produto, diminuindo sua qualidade (STEFFANI, 2003).

Por esse e outros motivos, começaram a se estudar e desenvolver novos processos para obtenção dos bioativos, aparecendo na Alemanha no final da década de 70, um novo processo industrial utilizado para a descafeinação de café, a extração com fluido supercrítico (MOORE *et al*, 1994).

2.1 Extração com Fluidos Supercríticos (EFS)

O estado supercrítico de um fluido ocorre quando ele está a temperaturas e pressões acima do ponto crítico. A definição de temperatura crítica é o valor de temperatura acima na qual não é possível liquefazer um gás por compressão isotérmica (CAVALCANTI, 2013). Já a pressão crítica é a pressão mais alta em que, ao aumentar a temperatura, é possível converter líquido em gás (CAVALCANTI *et al*, 2011). Baixa viscosidade e alta densidade são características que podem ser encontradas nas proximidades do ponto crítico, favorecendo a extração dos bioativos de matrizes sólidas (BRUNNER, 2005).

A Figura 1, apresenta um diagrama de fases pressão *versus* temperatura genérico, ilustrando três curvas: sublimação, fusão e ebulição. A partir das curvas, podem-se definir as

regiões com estados físicos sólido, líquido e gasoso. O ponto crítico é o ponto onde termina a curva definida limites gás-líquidos (TAYLOR, 1996).

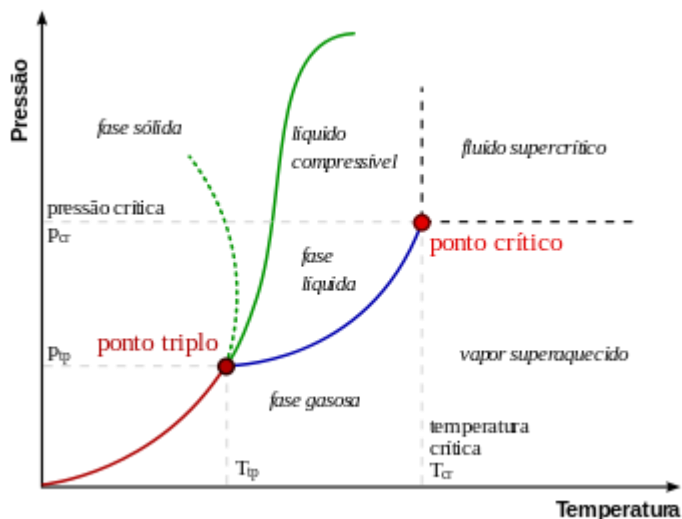


Figura 1 - Diagrama de fases genérico de pressão *versus* temperatura. Fonte: (Moura, 2004)

O processo de extração supercrítica tem como um dos principais apelos a obtenção de bioativos de alta qualidade, sem as desvantagens causadas pela presença de resíduos de solvente ou mesmo à alteração de propriedades do bioativo, usualmente relacionados aos processos convencionais (MCHUGH & KRUKONIS, 1994). Outro ponto relevante é que com um bom planejamento, não se fazem necessárias etapas para purificação dos extratos, além de se tratar de uma técnica simples e possuir um rendimento superior às técnicas tradicionais (RIBAS, 2012). A extração com fluidos supercríticos apresenta ainda as seguintes vantagens em relação aos métodos tradicionais de extração:

- Com a diminuição da temperatura ou pressão, sendo o CO₂ puro o solvente, este não aparecerá como resíduo no produto, uma vez que este será separado pela diminuição no poder de solvatação (BRUNNER, 1994);
- Pode-se utilizar uma grande variedade de solventes, já que as características da extração se devem principalmente às condições termodinâmicas (RIBAS, 2012);
- Boa seletividade de um dado soluto, uma vez que pode se manipular a densidade do solvente ou mesmo adicionar um co-solvente (NIMET, 2009). Na etapa de separação, pode-se utilizar separadores em série, conseguindo assim diferentes classes de compostos pela redução de densidade (RIBAS, 2012);

- Na utilização do CO₂ como solvente, evita-se a degradação térmica do extrato em função da utilização de temperaturas amenas, obtendo-se um extrato de melhor qualidade (REVERCHON, 1997).

Em contrapartida, a operação de extração com fluidos supercríticos também apresenta algumas desvantagens como o elevado custo de estruturação inicial, já que, operar a elevadas pressões exige equipamentos auxiliares de segurança e equipamentos de qualidade (RIBAS, 2012).

Além disso, CONDORI (2005) e SOUSA *et al.* (2002), também citam outras desvantagens da SFE:

- Necessários os dados de equilíbrio para estimar a possível composição do produto extraído, bem como a distribuição dos componentes nas diferentes fases;
- Não existe um modelo único que possa reproduzir, na modelagem, a extração. Mesmo nas mesmas condições, as matrizes se comportam de maneira distinta entre elas;
- Em relação a indústria, o aumento de escala para métodos relacionados à alta pressão não são facilmente aplicáveis;
- Existe a possibilidade de perda de produtos na corrente de solvente se as condições de separação não forem otimizadas (CLIFFORD, 1999).

Na operação da extração com fluido supercrítico, em função do produto que se deseja obter, se faz a escolha do solvente. A recorrência da utilização do CO₂ como solvente supercrítico se deve à algumas características dessa molécula, tornando-a tão interessante na extração supercrítica (CAVALCANTI, 2013). A temperatura e a pressão crítica do gás carbônico (CO₂) permitem que a operação atue em condições mais moderadas, garantindo menor probabilidade de degradação dos bioativos, seja por temperatura ou pressão. Além disso, o CO₂ é um gás não inflamável, não explosivo e inerte, disponível com alta pureza e a baixo custo. Com isso, se explica o porquê do CO₂ se tornar o solvente mais empregado em processos de extração supercrítica. No final da extração, o CO₂ é facilmente separado dos extratos, em condições de temperatura e pressão ambiente, podendo ser liberado para o meio ambiente sem restrições (STARMANS E NIJHUIS, 1996; REVERCHON E DE MARCO, 2006; ABBAS *et*

al., 2009; CASSEL *et al.*, 2008). Além das vantagens citadas, Abbas *et al.* (2009) cita a baixa viscosidade do CO₂ supercrítico, que favorece o processo de extração, pois o solvente permeia os poros das matrizes vegetais com mais facilidade.

Outro ponto relevante, além das propriedades físico-químicas, para ser vantajoso, um fluido supercrítico deve ser inerte, deve possuir baixa temperatura crítica, pequena entalpia de vaporização, alta volatilidade relativa, não ser tóxico, não corrosivo e não inflamável (CONDORI, 2005). A Tabela 1 apresenta as propriedades críticas de solventes que podem ser empregados na extração supercrítica.

Tabela 1 - Temperatura e Pressão Crítica de solventes empregados na SFE.

Solvente	Temperatura crítica (°C)	Pressão crítica (bar)
Dióxido de Carbono	31,10	73,76
Etano	32,30	48,84
Etanol	240,75	61,40
Propano	96,70	42,45
Ciclohexano	280,30	40,73
Amônia	132,50	112,77
Água	374,20	220,48

Fonte: DIEHL 2008

2.2 Cinética de Extração

Segundo Brunner (1994), o processo de obtenção do extrato a partir da matriz vegetal não é uma função linear com o tempo e com isso, alguns comportamentos podem ser analisados. Esta classificação é ditada pela variação da taxa de extração $w(t)$, calculada pelo valor de massa de extrato extraída da matriz ($m_{extrato}$) dividido pelo tempo (Δt). Com isso, a taxa de extração pode ser definida por:

$$w(t) = \frac{m_{extrato}}{\Delta t} \quad (1)$$

A classificação é dividida em três estágios, como mostrada na

Figura 2.

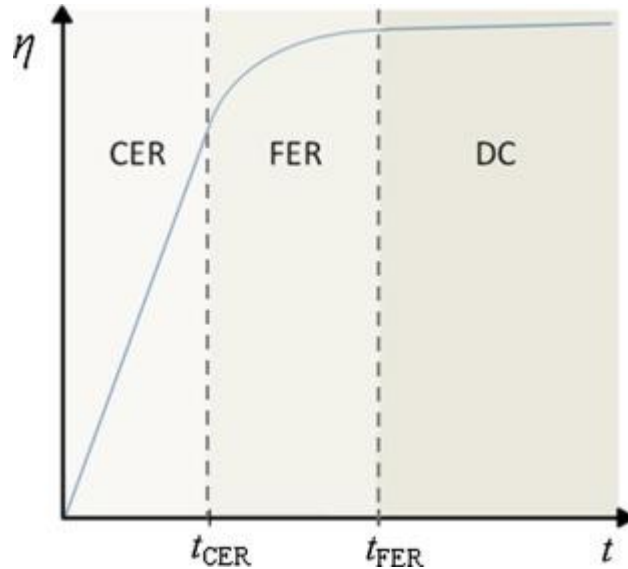


Figura 2 – Curva de extração genérica de massa acumulada de extrato extraída por tempo com períodos de extração CER, FER e Difusão. Fonte: (SOVOVÁ, 1994; BRUNNER, 1994; FERREIRA *et al.*, 1999):

1. Taxa de extração constante (*CER – Constant Extraction Rate*) – intervalo no qual, por um fenômeno de convecção, o extrato é retirado da superfície externa da partícula a uma velocidade constante.
2. Taxa de extração decrescente (*FER – Falling Extraction Rate*) – intervalo no qual a resistência por transferência de massa começa a interferir na interface sólido – líquido.
3. Taxa de extração lenta (*DC – Diffusion Controlled*) – neste intervalo a difusão limita a velocidade de retirada do extrato.

O conhecimento a respeito do processo, bem como suas curvas de extração, é vantajoso, pois permite uma análise mais ponderada sobre os fenômenos presentes no processo, assim como os custos envolvidos no mesmo. Isto posto, o detalhamento e análise do processo através da modelagem, torna a otimização uma ferramenta vantajosa no processo de SFE.

2.3 Modelagem Matemática

De acordo com Rochová (2008), no processo de extração com fluidos supercríticos, os mecanismos de transferência de massa ainda não são totalmente compreendidos. A modelagem e descrição do processo apresentam tais dificuldades na compreensão, visto que existe uma quantidade considerável de variações de matriz vegetal para matriz vegetal. Portanto, o problema a ser resolvido reside em obter as interações entre os elementos do processo: os extratos, a matriz vegetal e o fluido supercrítico.

A fim de se descrever o comportamento cinético em processos de extração supercrítica, diversos modelos matemáticos têm sido desenvolvidos, como Sovová (1994), Tan & Liou (1993), Goto *et al.* (1993), Martinez *et al.* (2003), Sovová (2005), Crank (1975), etc.

2.3.1 Modelo de Crank

Um dos modelos desenvolvidos para modelagem da extração supercrítica foi postulada por Crank (1975). Nele, o autor partiu de uma adaptação do modelo de transferência de calor de uma esfera num meio uniforme no qual o meio é o solvente, e a esfera o sólido que contém o soluto. Em seguida aplicou a segunda Lei de Fick e ao resolver o balanço de massa, obteve a equação que descreve a massa de soluto remanescente em função do tempo de extração. As Equações 2 e 3 ditam a curva de extração pelo método de Crank:

$$\frac{X}{X_o} = \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(\frac{-n^2 \pi^2 D t}{r_p^2}\right) \quad (2)$$

$$m_{extrato}(t) = \left(1 - \frac{X}{X_o}\right) X_o m_t \quad (3)$$

Em que:

m_t = massa de alimentação (M);

X = razão mássica do soluto na fase sólida (-);

X_o = rendimento global de extração (%);

r_p = raio da partícula (L);

t = tempo (T);

D = coeficiente de difusão do substrato na partícula (L^2T^{-1}).

2.3.2 Modelo de Tan & Liou

Outro modelo estudado foi desenvolvido por Tan & Liou (1989) e baseou-se em um leito cilíndrico como unidade de extração. A partir disso, desenvolveu-se um modelo cinético de primeira ordem, apresentando um único parâmetro ajustável, o coeficiente de dessorção (k_d). Neste modelo desprezam-se a difusão e a dispersão axial. Os autores expressam o balanço de massa para duas diferentes fases, a fase fluida e a fase sólida, representadas pelas Equações 4 e 5, respectivamente:

Fase fluida:

$$\varepsilon \rho \frac{\partial Y}{\partial t} + \mu \rho \frac{\partial Y}{\partial h} = -(1 - \varepsilon) \rho_s \frac{\partial X}{\partial t} \quad (4)$$

Fase sólida:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = -k_d X \quad (5)$$

Em que:

k_d = constante de dessorção (T^{-1});

ε = porosidade do leito (-);

ρ = densidade do fluido (ML^{-3});

X = razão mássica do soluto na fase sólida (-);

Y = razão mássica do soluto na fase fluida (-).

Para a curva de extração a ser modelada por Tan & Liou (1989), deve-se enunciar uma equação que apresente uma função de massa extraída na saída do extrator pelo tempo. Sabendo-se isso, a integral da Equação 6 é resolvida:

$$m = \int_0^t Y \cdot Q_{CO2} \cdot dt \quad (6)$$

Substituindo a Equação 5 na 6 e integrando-a, temos que:

$$m = \frac{A}{k_d} [1 - \exp(k_d B)] [\exp(-k_d t) - 1] \quad (7)$$

Onde:

$$A = Q_{CO2} \frac{(1-\varepsilon)}{\varepsilon} X_0 \frac{\rho_s}{\rho} \quad (8)$$

$$B = \frac{\varepsilon \cdot H}{u} = \frac{\varepsilon \cdot H \cdot \rho_s}{Q_{CO2}} \quad (9)$$

Em que:

Q_{CO2} = vazão de solvente, neste caso o CO_2 (ML^{-1});

H = altura do leito (L^{-1});

u = velocidade do solvente (ML^{-3});

m = massa extraída (M).

2.3.3 Modelo de Sovová

O modelo desenvolvido por Sovová (1994) traz a combinação de equações que demonstram a relação da taxa de extração em função do coeficiente de transferência de massa na fase sólida e equações da taxa de extração de acordo com o coeficiente de massa na fase fluida (LEE *et al*, 1986). O arranjo de tais equações explicitou o modelo de Sovová (1994), que considera o escoamento axial de um fluido com velocidade axial \vec{u} por um leito fixo cilíndrico de matriz vegetal triturada. Com isso, Sovová (1994) definiu as seguintes equações para a curva de extração:

Para $t < t_{CER}$,

$$m = Y^*[1 - \exp(-z)]Q_{CO2} t \quad (10)$$

Para $t_{CER} \leq t \leq t_{FER}$

$$m = Y^*[t - t_{CER}\exp(z_w - z)]Q_{CO2} t \quad (11)$$

Para $t \geq t_{FER}$

$$m = N \left\langle X_0 - \frac{Y^*}{W} \ln \left\{ 1 + \exp \left[\left(\frac{WX_0}{Y^*} \right) - 1 \right] \exp \left[\left(\frac{WQ_{CO2}}{N} \right) (t - t_{CER}) \right] \frac{X_k}{X_0} \right\} \right\rangle \quad (12)$$

Em que:

$$Z = \frac{N.k_{yA}.\rho_{CO2}}{(1-\varepsilon).\rho_s.Q_{CO2}} \quad (13)$$

$$t_{CER} = \frac{N.X_P}{Y^*.Z.Q_{CO2}} \quad (14)$$

$$X_P = X_0 - X_K = \frac{M_{CER}.t_{CER}}{N} \quad (15)$$

$$W = \frac{N.k_{XA}}{(1-\varepsilon).Q_{CO2}} \quad (16)$$

$$z_w = \frac{Y^*.Z}{W.X_0} \ln \left\{ \frac{X_0 \exp \left[\left(\frac{W.Q_{CO2}}{N} \right) (t - t_{CER}) \right] - X_k}{X_0 - X_k} \right\} \quad (17)$$

$$t_{FER} = t_{CER} + \frac{N}{W.Q_{CO2}} \cdot \ln \left[\frac{X_k + (X_0 - X_k) \cdot \exp \left(\frac{W.X_0}{Y^*} \right)}{X_0} \right] \quad (18)$$

Sendo:

m = massa de extrato (M);

z = coordenada adimensional (-);

N = massa de sólidos inertes (M);

M^* = taxa de transferência de massa para o intervalo de extração constante à vazão de 1,0g/min (POVH, 2000).

Y^* = solubilidade do extrato no solvente, que segundo Povh (2000), calcula-se a solubilidade operacional como:

$$Y^* = \frac{M^*}{Q_{CO2}} \quad (19)$$

k_{XA} = coeficiente de transferência de massa na fase sólida (T^{-1});

k_{yA} = coeficiente de transferência de massa na fase fluida (T^{-1});

X_0 = razão entre massa inicial e de soluto na fase sólida (-);

X_k = relação de massa de solutos para as células intactas na fase sólida (-);

X_p = relação entre a massa de soluto para o soluto facilmente acessível também na fase sólida (-).

2.3.4 Modelo de Goto *et al.* (1993)

O modelo estudado e proposto por Goto *et al.* (1993) tem uma abordagem diferente frente aos demais modelos, visto que este considera que as partículas constituintes do leito de extração podem ser não esféricas. Ao invés disso, é considerado um leito recheado de placas planas com espessura desprezível, na qual a transferência de massa ocorre somente das suas duas maiores superfícies.

A transferência de massa, neste modelo, é controlada pela dessorção da partícula para os poros e depois, a difusão do soluto nos poros das partículas. Neste processo, dois parâmetros devem ser determinados: Φ (coeficiente global de transferência de massa) e k (constante de equilíbrio da dessorção).

Para obter-se a curva de extração, apresenta-se a solução analítica do balanço de massa para o modelo de Goto *et al.* (1993), na Equação 20:

$$\frac{A[\frac{\beta}{K} + (1-\beta)]X_0\rho_s Q_{CO2}}{\rho} \left\{ \frac{\tau}{a_1} \left[\exp\left(a_1 \frac{t}{\tau}\right) - 1 \right] + \frac{\tau}{a_2} \left[1 - \exp\left(a_2 \frac{t}{\tau}\right) \right] \right\} \quad (20)$$

Em que:

$$a_1 = \frac{1}{2}(-b + \sqrt{b^2 - 4c}) \quad (21)$$

$$a_2 = \frac{1}{2}(-b - \sqrt{b^2 - 4c}) \quad (22)$$

$$A = \frac{(1-\varepsilon)\phi}{[\beta+(1-\beta)K]\varepsilon(a_1-a_2)} \quad (23)$$

$$b = \frac{\phi}{[\beta+(1-\beta)K]} + \frac{1}{\varepsilon} + \frac{(1-\varepsilon)\phi}{\varepsilon} \quad (24)$$

$$c = \frac{\phi}{[\beta+(1-\beta)K]\varepsilon} \quad (25)$$

$$\phi = k_p a_p \tau \quad (26)$$

O parâmetro k_p (coeficiente de transferência de massa combinado) é expresso em função do coeficiente de transferência de massa da fase fluida e do número de Biot (Bi), demonstrado na Equação 27:

$$k_p = \frac{3k_f}{3+Bi} \quad (27)$$

2.3.5 Modelo de Martínez *et al.* (2003)

No modelo elaborado por Martinez *et al.* (2003), o ponto chave de diferenciação para outros modelos é a consideração do extrato como multicomponente, e não só um pseudocomposto, como os outros modelos. Contemplando isso, o modelo se aproxima mais do que é a realidade, já que considera a variação da concentração no extrato. A partir disso, Martinez (2003) formulou a Equação 28:

$$m = \frac{X_0 F_0}{\exp(b_i t_{mi})} \left\{ \frac{1 + \exp(b_i t_{mi})}{1 + \exp[b_i(t_{mi} - t)]} - 1 \right\} \quad (28)$$

Em que:

b_i e t_{mi} = parâmetros ajustáveis do modelo;

A_i = função de X_0 e pode ser calculado;

X_0 = fração de soluto total disponível.

3 REDES NEURAIS ARTIFICIAIS

Em contraponto aos modelos clássicos apresentados, uma alternativa tem se tornado cada vez mais presente em pesquisas e no setor industrial: as Redes Neurais Artificiais (RNAs). Originadas na década de 40 e desenvolvidas por Warren McCulloch e Walter Pitts, as RNAs surgiram com a ideia de desenvolver um processo eletrônico que se assemelhasse ao sistema de neurônios biológicos (BRAGA *et al.*, 2000).

Da mesma maneira que o sistema nervoso central biológico é constituído de bilhões de neurônios, que tem o intuito de processar e transmitir informações, as RNAs, tem suas unidades de processamento de informação, também chamados de neurônios artificiais. Esses neurônios, conectados entre si, processam a informação de forma com que se atinja o resultado esperado (FUNES *et al.*, 2015).

Um dos grandes motivos da rápida difusão dessa nova forma de modelagem é a facilidade na aprendizagem e adaptação a fenômenos não lineares, com resultados altamente satisfatórios. Além disso, as RNAs se mostraram flexíveis, com capacidade de, mesmo com dados imprecisos ou banco de dados incompleto, apresentarem resultados acertados. Sua moderada facilidade de implementação a partir de processos já existentes, bem como execução em tempo real são outras vantagens dessa tecnologia (KONIG *et al.*, 2009).

3.1 Estrutura e aprendizado das Redes Neurais Artificiais

A estrutura das RNAs é composta por camadas que, por sua vez, são constituídas por um número de neurônios a ser definido. Pode-se dividir a estrutura em três partes: a camada de entrada, as camadas intermediárias e a camada de saída, conforme mostra a Figura 3. A camada de entrada é a primeira camada da RNA, nela imputam-se os dados das variáveis do sistema, sem realizar nenhum cálculo. A seguir, conecta-se essa primeira camada com a segunda parte da estrutura, as chamadas camadas intermediárias, nas quais os dados são recebidos dos neurônios da camada de entrada, tratados e processados. A arquitetura e a quantidade de camadas intermediárias ficam a cargo do operador, que pode variar essas condições para obter melhores resultados. Vale ressaltar que os dados processados nessas camadas não ficam disponíveis ao operador. Ao final das camadas intermediárias, é apresentada

uma última camada, denominada de saída, na qual fornece os dados processados e calculados pela RNA (KIM *et al*, 2017; KONIG *et al.*, 2009).

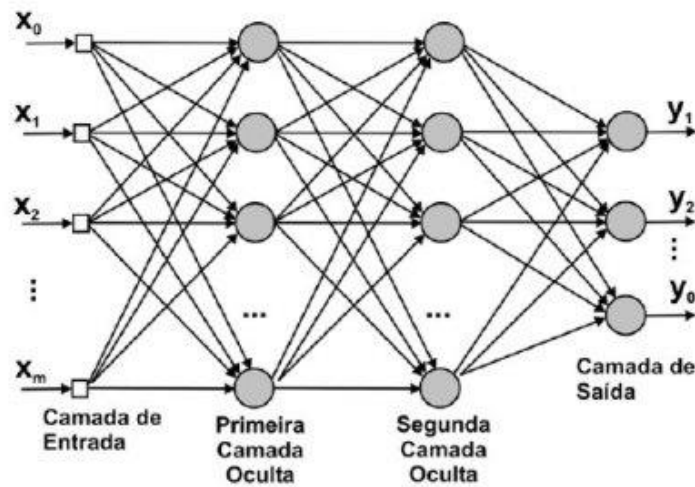


Figura 3 - Estrutura de uma RNA (Rede Neural Artificial). Fonte: OLIVEIRA (2010).

Segundo Haykin (2009), o funcionamento dos neurônios da RNA é muito semelhante aos dos neurônios biológicos, uma vez que se pode separar o neurônio, tendo sua função em cada uma das divisões. A primeira divisão é um grupo de ligações, na qual cada uma tem sua força. O segundo conjunto é um somatório ponderado dos sinais. E a terceira divisão, fica por conta de uma função que restringe a amplitude do sinal para um certo intervalo. A Figura 4 mostra o modelo deste neurônio artificial.

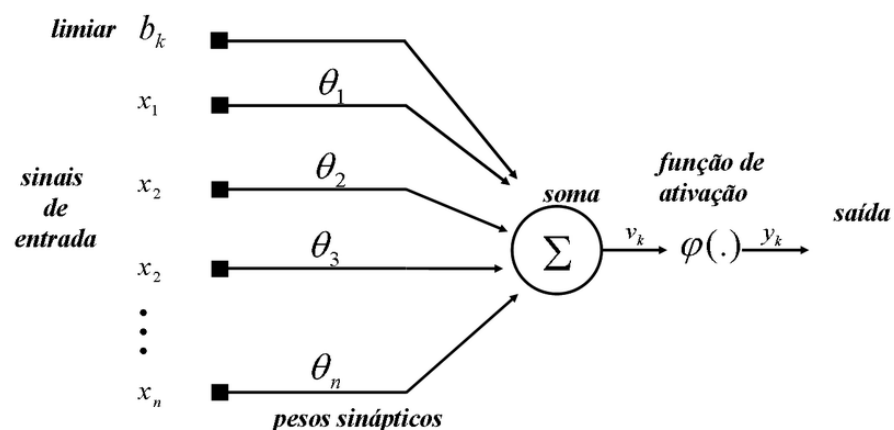


Figura 4 - Modelo de um neurônio artificial genérico. Fonte: FURTADO *et al* (2011).

Haykin (2009) detalha que o neurônio pode ser descrito a partir de duas equações. A primeira equação é uma função somatório, representada pela Equação 29 e a segunda que trata da função ativação e do sinal de saída, expressa na Equação 30.

A Equação 29 representa o coeficiente de ativação, que colhe a soma das ponderações das informações fornecidas. A função de ativação (φ), que é utilizada para calcular o valor de saída do neurônio, pode assumir diferentes formas, como tangente hiperbólica, sigmoideal (Haykin, 2005). A função de ativação possui a tarefa de atribuir a não-linearidade ao modelo, visto que a Equação 30 é linear.

$$\alpha_{ai} = \sum_{j=1}^n w_{ij}x_j \quad (29)$$

$$y_i = \varphi(\alpha_{ai} + b_i) \quad (30)$$

Em que:

α_{ai} = valor de ativação do neurônio i da camada α ;

w_{ij} = peso sináptico do neurônio i em relação a fonte j;

j = variável de alimentação no neurônio;

Z = número de alimentações do neurônio;

b_i = bias, considerado um parâmetro externo ao neurônio i;

$\varphi()$ = função de ativação;

y_i = valor de saída do neurônio i.

Para o desenvolvimento e aprimoramento de uma RNA, são necessárias três etapas: treinamento, validação e teste. No treinamento, fornecem-se as informações de entrada, uma vez que os pesos das sinapses irão ser ajustados utilizando-se um algoritmo de otimização. Neste caso, é importante a seleção de um algoritmo e de uma função de ativação corretas. Os pesos e bias são alterados até que um critério de parada seja satisfeito (Haykin, 2005; Braga *et al.*, 2000), normalmente ter atingido o valor mínimo do erro entre os valores preditos e experimentais. Na validação, que acontece junto com o treinamento, utilizam-se dados não

apresentados à RNA antes para checar se a rede não está viciada nos valores treinados e se apresenta os resultados esperados. Em geral, os erros nos dados de treinamento e validação são acompanhados simultaneamente e, caso o erro na validação passe a subir enquanto o erro no treinamento continua a diminuir, considera-se que a RNA está viciada nos dados de treinamento. Na etapa de teste da RNA é verificado se o modelo está se portando da maneira esperada, com resultados fidedignos (SOARES, 2017).

3.2 Função Objetivo

As funções objetivo têm como atribuição analisar o desempenho da RNA durante o treinamento. Essa função geralmente é a média das diferenças quadráticas (MSE – *Mean Squared error*, em inglês), que quanto mais próxima de zero, melhor está a rede neural. Esta média pode ser calculada ao se dividir a soma dos erros quadráticos dos valores experimentais e modelados pela RNA pelo número de dados, conforme Equação 31:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (h_{j,exp} - h_{j,RNA})^2 \quad (31)$$

Em que:

$h_{j,exp}$ = valor obtido experimentalmente;

$h_{j,RNA}$ = valor obtido a partir da simulação via RNA;

n = número total de dados.

3.3 Algoritmos de Otimização

Já foram desenvolvidos inúmeros algoritmos para o treinamento de RNAs. No presente trabalho foram utilizados os algoritmos: algoritmos de otimização: Levenberg-Marquardt (trainlm), Resilient-Backpropagation (trainrp), Gradient descent backpropagation (traingd), Scale Conjugate Gradient (trainscg) e Bayesian regularization backpropagation (trainbr).

O método de Levenberg-Marquardt (MARQUARDT, 1963) realiza o treinamento da rede em duas etapas: etapa *forward*, na qual os valores de saída são calculados pelo conjunto de pesos sinápticos e a etapa *backward*, que, a partir das saídas calculadas, atualizam os pesos sinápticos para uma nova iteração, como no método de *back-propagation* (MARTINS, 2018). A atualização desses pesos sinápticos é realizada pela Equação 32.

$$\Delta t(i) = -[\nabla^2 E(t(i)) + \mu I]^{-1} \nabla E(t(i)) \quad (32)$$

Em que:

$\nabla^2 E(t(i))$ e $\nabla E(t(i))$ são a matriz Hessiana e o gradiente de erro em relação ao parâmetro t ocorrido na iteração i , respectivamente;

μ = taxa de aprendizado;

I = matriz identidade.

Já o método Resilient Back-propagation (RIEDMILLER & BRAUN, 1993) realiza a atualização dos parâmetros da RNA utilizando somente o sinal da derivada, definindo assim o valor de atualização, como demonstrado pelas Equações 33 e 34:

$$\Delta t(i) = \begin{cases} -\Delta(i), & \text{se } \frac{\partial E(i)}{\partial t} > 0 \\ +\Delta(i), & \text{se } \frac{\partial E(i)}{\partial t} < 0 \\ 0, & \text{se } \frac{\partial E(i)}{\partial t} = 0 \end{cases} \quad (33)$$

$$\Delta(i) = \begin{cases} \eta^+ \Delta(i-1), & \text{se } \frac{\partial E(i-1)}{\partial t} \frac{\partial E(i)}{\partial t} > 0 \\ \eta^- \Delta(i-1), & \text{se } \frac{\partial E(i-1)}{\partial t} \frac{\partial E(i)}{\partial t} < 0 \\ \Delta(i-1), & \text{se } \frac{\partial E(i)}{\partial t} = 0 \end{cases} \quad (34)$$

Em que η^- e η^+ são valores determinados empiricamente e equivalem a 0,5 e 1,2 respectivamente (RIEDMILLER & BRAUN, 1992).

O terceiro método a ser utilizado é o de Powell (POWELL, 1977), que tem a atualização dos parâmetros da RNA conforme as Equação 35:

$$\Delta t(i) = \alpha_i d_i \quad (35)$$

Em que: α_i é uma constante e d_i é uma equação dependente do gradiente do erro.

Neste método, o autor pressupõe que é necessário reiniciar a direção de procura para um gradiente negativo do erro, a cada certo número de iterações. Neste algoritmo, a inequação a ser analisada é:

$$|g_{i-1}^T g_i| > 0,2 \|g_i\|^2 \quad (36)$$

Em que: $g_i = \frac{\nabla E(i)}{\partial t}$.

Esse algoritmo reinicia a direção de busca, ao considerar que d_i é o negativo do gradiente (POWELL, 1977 & MARTINS, 2018).

3.4 Aplicações de RNAs em extrações supercríticas (SFE)

A vasta gama de possibilidades de aplicação de RNAs tem trazido para os dias atuais novas formas de se modelar até mesmo problemas mais complexos. Situações que exigem parâmetros difíceis de obter-se experimentalmente ou até mesmo mecanismos desconhecidos, fazem da modelagem via RNA uma solução mais atrativa.

Atualmente, a utilização de redes neurais na indústria está presente, em diversos processos, como adsorção, predição de equilíbrio Líquido – Vapor e na extração supercrítica. Além da indústria, em vista da ampla variedade de aplicações, as RNAs já atingiram áreas como a medicina, na predição da retrombose, trabalho este desenvolvido por Martins (2018).

Na área de extração supercrítica, a literatura ainda é escassa de trabalhos que utilizaram a modelagem por meio das redes neurais artificiais e as compararam com modelos clássicos. Porém, podemos citar alguns trabalhos, como o realizado por Pokrywiecki (2002), em que o autor realizou a modelagem híbrida via RNAs em série com um modelo fenomenológico de uma SFE das matrizes vegetais cravo, canela e capim-limão. Neste caso, as

redes neurais foram utilizadas para calcular os parâmetros a serem utilizados dentro dos modelos fenomenológicos e obteve-se uma correlação de mais de 99%, demonstrando que os valores obtidos na saída das RNAs foram eficazes.

Outro estudo realizado por Ameer, Chun e Kwon (2017), comparou a modelagem via RNA com uma metodologia de superfície de resposta (RSM – response surface methodology) na otimização da SFE de glicosídeos de steviol (*Stevia Rebaudiana*). Os resultados demonstraram que a otimização via RNA foi mais eficiente que o outro método, sendo mais assertivo nos resultados obtidos (em três dos quatro testes aplicados, as redes neurais tiveram uma correlação percentual maior).

As RNAs foram utilizadas por Zekovic *et al.* (2017) para otimizar uma SFE com CO₂ de sementes de coentro. Em paralelo, utilizaram modelos empíricos para a otimização do processo. Os autores conseguiram uma correlação próxima de 98%, demonstrando novamente a efetividade na predição de valor utilizando RNAs.

Um estudo realizado na Universidade Tecnológico de Isfahan (Irã) por Davoodi, Ghoreishi e Hedayati *et al.* (2016) comparou a otimização da extração supercrítica da galegina da *Galega officinalis* L. via redes neurais com RSM. Após as otimizações obteve-se que o R² da modelagem por RNAs foi de 96,6%, enquanto pelo método RSM foi de 93,4%, demonstrando maior eficiência na otimização do processo.

4 METODOLOGIA

4.1 Coleta e tratamento de dados

Os dados utilizados neste estudo foram coletados do trabalho de Condori (2005). Foram utilizados dados de rendimento e massa de extrato obtida, em função do tempo de processo, em diferentes condições de pressão, temperatura e vazão de solvente para a matriz vegetal *Artemisia Annua* L.

No experimento, foi utilizado o equipamento de extração supercrítica localizado na UNICAMP (Universidade Estadual de Campinas), mostrado pela Figura 5:



Figura 5 - Unidade de extração supercrítica utilizada no experimento de CONDORI, 2005. Fonte: CONDORI (2005)

A unidade consta de: (1) Cilindro de CO₂ (99% de pureza); (2) cilindro de NO₂; (3) válvula reguladora de pressão; (4) banho de resfriamento; (5) coluna de extração; e (6) colunas de separação, estando os banhos de aquecimento e refrigeração na parte posterior do equipamento (CONDORI, 2005).

A Tabela 2 apresenta o valor das variáveis consideradas no experimento de Condori (2005):

Tabela 2 - Condições variadas no experimento da *Artemisia annua* L.

T (°C)	P (bar)	Q (x 10 ⁻⁵ kg CO ₂ /s)
30	200	5,5
50	400	11,1

4.2 Seleção de variáveis de entrada e saída da rede neural artificial

Os dados foram acomodados em planilha eletrônica no software Excel 2016. Uma vez que a quantidade de pontos coletados ao longo do processo é limitada, utilizou-se o software TableCurve 2D v5.01 para ajustar uma função aos dados experimentais afim de gerar uma quantidade maior de dados que reproduziu o sistema, podendo assim melhorar o treinamento da rede. Essa estratégia também se faz necessária para gerar dados em intervalo de tempo constante, fator este que pode melhorar o treinamento das RNAs. A partir desses dados, foi implementada a primeira proposta de treinamento para se obter uma RNA que seja capaz de calcular a massa de extrato para o tempo $t+1$ (m_{t+1}). A 1ª proposta utiliza cinco entradas:

I. Proposta I - Entradas:

- Massa de extrato para um tempo t (m_t);
- Massa de extrato com um atraso do tempo t (m_{t-1});
- Pressão;
- Temperatura;
- Vazão de solvente.

Esperava-se que, após o treinamento e validação, somente com as entradas supracitadas, a rede conseguisse obter um perfil de massa extraída por tempo para a matriz vegetal nas diferentes condições do processo, fato que não ocorreu. A Figura 6 ilustra uma RNA com cinco camadas intermediárias para essa proposta.

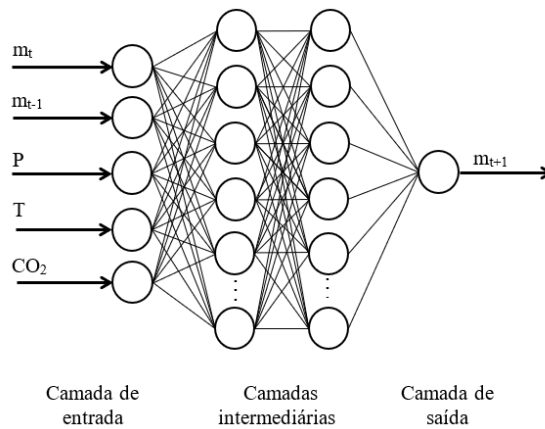


Figura 6 - Estrutura da RNA da Proposta I. Fonte: Autor.

Após a 1ª proposta, foi testada uma 2ª proposta de estrutura, com um número diferente de entradas, a fim de se verificar os resultados obtidos:

II. Proposta II - Entradas:

- Tempo (t),
- Pressão (P);
- Temperatura (T);
- Vazão de solvente (CO_2);

A Figura 7 ilustra uma RNA com duas camadas intermediárias para essa proposta, que resultará na massa no tempo t.

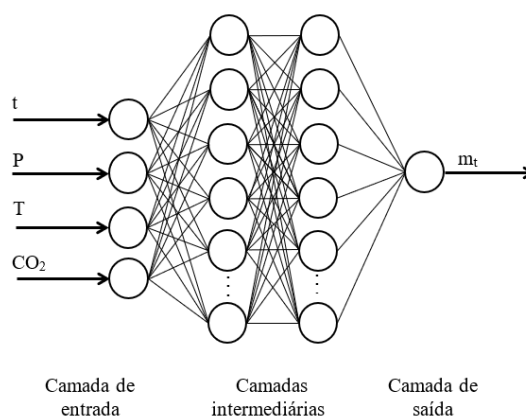


Figura 7 - Estrutura da RNA da Proposta II. Fonte: Autor.

Tabela 3 – Resumo de estratégias propostas.

PROPOSTA	VARIÁVEIS DE ENTRADA	VARIÁVEL DE SAÍDA
I	Massa de extrato para um tempo t (m_t); Massa de extrato com um atraso do tempo t (m_{t-1}); Pressão (P); Temperatura (T); Vazão de solvente (CO_2).	Massa de extrato no tempo $t+1$ (m_{t+1}).
II	Tempo (t), Pressão (P); Temperatura (T); Vazão de solvente (CO_2);	Massa de extrato no tempo t (m_t).

4.3 Treinamento

A obtenção da RNA consistiu na divisão aleatória dos dados em três categorias: treinamento, validação e teste, nos quais 70% dos dados foram alocados para a etapa de treinamento, 15% para a etapa de validação e 15% para a etapa de testes. Dos oito experimentos disponíveis, após o ajuste via TableCurve 2D, utilizaram-se sete deles na etapa de obtenção da RNA, totalizando 686 pontos.

Na etapa de treinamento, utilizando os dados gerados pelo TableCurve 2D, concentrou-se na otimização dos pesos da rede neural artificial. Além disso, nesta etapa, foi utilizado o software MATLAB R2016b para o treinamento das redes. Os algoritmos de otimização testados foram: Levenberg-Marquardt (trainlm), Resilient-Backpropagation (trainrp), Gradient descent backpropagation (traingd), Scale Conjugate Gradient (trainscg) e Bayesian regularization backpropagation (trainbr).

4.4 Simulação

Para cada proposta, todas as estruturas de RNA sugeridas passaram por uma 4ª etapa denominada simulação. Nesta etapa foram simuladas as RNAs para verificar a efetiva precisão da rede. Para a primeira proposta foi imputada somente a condição inicial do processo e, a partir dela, o restante da curva foi calculada utilizando somente os valores calculados pela rede,

retroalimentados na camada de entrada. Já na segunda proposta, a rede calcula a massa extraída a cada tempo determinado e a curva de extração é traçada a partir desses valores.

4.5 Análise de resultados

Com os dados obtidos do software MATLAB, selecionou-se a melhor rede com base em dois parâmetros:

4.5.1 Função objetivo

Durante o treinamento e simulação, o software verificou a função objetivo. No presente trabalho a função objetivo foi a diferença quadrática entre o valor obtido via RNA e o valor experimental. Tais funções são utilizadas para verificação da eficiência da rede, já que quanto mais próximas de zero, menor é a diferença entre os valores experimentais e as obtidas pela RNA, sendo assim, melhor a rede neural.

A média dos erros quadráticos é obtida pela soma dos erros quadráticos entre os valores experimentais ($h_{j,\text{exp}}$) e os valores simulados pela RNA ($h_{j,\text{RNA}}$) dividido pelo número total de experiências (n), como já demonstrado pela Equação 31.

4.5.2 Coeficiente de correlação de Pearson

O outro parâmetro que o trabalho se baseia é o coeficiente de correlação de Pearson (ρ). Este coeficiente calcula o grau de correlação e direção (positiva ou negativa) entre duas variáveis. O parâmetro é calculado pela Equação 37:

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} = \frac{\text{cov}(x,y)}{\text{var}(x) \text{var}(y)} \quad (37)$$

Sendo:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i \quad (38)$$

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n y_i \quad (39)$$

Onde:

x_1, x_2, \dots, x_n e y_1, y_2, \dots, y_n = os valores das duas variáveis medidas;

\bar{y} e \bar{x} = as médias aritméticas de ambas as variáveis.

Tal parâmetro varia entre -1 e +1, sendo o sinal o indicativo da direção, isso é, se existe correlação perfeita entre as duas variáveis ($\rho = 1$) ou se significa uma correlação negativa perfeita ($\rho = -1$), onde se uma aumenta, a outra diminui.

4.5.3 Erro médio

Também foi calculado o erro médio para a verificação da diferença percentual entre os valores obtidos pela RNA e pelos valores experimentais, apresentado na Equação 40:

$$\text{Erro médio (\%)} = \left(\frac{1}{n} \frac{\sum |RNA-EXP|}{|RNA|} \right) * 100\% \quad (40)$$

A escolha da melhor RNA foi feita analisando-se qual a estrutura que possui o menor valor de função objetivo e maior valor do coeficiente de correlação na etapa de simulação. Da experiência do grupo, imagina-se que na etapa de treinamento/teste/validação esses parâmetros sejam quase perfeitos para praticamente todas as estruturas. Por esse motivo, a melhor RNA foi escolhida com base na etapa de simulação, em que apenas os dois primeiros dados são experimentais. Apenas uma RNA bem treinada é capaz de simular todo o perfil cinético da extração.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados os resultados e discussões do presente trabalho na forma de artigo, que será submetido a uma revista científica.

MODELAGEM DA CINÉTICA DE EXTRAÇÃO SUPERCRÍTICA DE ARTEMISININA VIA REDES NEURAIS ARTIFICIAIS

Ian de Alencar Irizawa - E-mail: ian.dealencar@yahoo.com.br

Profa. Dra. Priscilla Carvalho Veggi - E-mail: pveggi@unifesp.br

Prof. Dr. Tiago Dias Martins - E-mail: tdmartins@unifesp.br

Resumo: *A artemisinina é o composto majoritário sintetizado a partir da Artemísia annua L. de grande interesse para as indústrias farmacêuticas, cosméticas e/ou alimentícia. Em se tratando do emprego da extração com fluidos supercríticos na obtenção destes compostos, inúmeras pesquisas vêm empregando modelos matemáticos para descrever o comportamento cinético do processo. Neste sentido, este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma rede neural artificial para modelar a cinética de extração supercrítica de artemisinina. Foram utilizados oito experimentos com diferentes condições operacionais como base de dados. Foram utilizadas duas estratégias para o treinamento da rede. A primeira utilizou como variáveis de entrada a pressão, temperatura, vazão de solvente e massa de extrato nos tempos t e $t-1$. A variável de saída foi a massa de extrato no $t+1$. Já a segunda estratégia utilizou a variável tempo no lugar das variáveis massa de extrato nos tempos t e $t-1$, utilizados na primeira estratégia e a variável de saída era a massa de extrato no tempo t . A melhor rede foi proveniente da segunda estratégia, com uma estrutura de 7 neurônios na 1ª camada intermediária e 1 neurônio na 2ª camada intermediária (estrutura 4-7-1-1) conseguindo esta, prever e descrever o perfil cinético de maneira extremamente precisa em relação aos dados experimentais.*

Palavras-chave: artemisinina, extração com fluido supercrítico, rede neural artificial.

KINETIC MODELING OF ARTEMISININ'S SUPERCRITICAL EXTRACTION USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS

Abstract: *Artemisinin is the major compound synthesized from Artemisia annua L. of great interest for the pharmaceutical, cosmetic and / or food industries. Regarding the use of extraction with supercritical fluids to obtain these compounds, numerous researches have been using mathematical models to describe the kinetic behavior of the process. In this sense, this work aimed to develop an artificial neural network to model the kinetics of supercritical extraction of artemisinin. Eight experiments with different operational conditions were used as the database. Two strategies were used to train the network. The first used as input variables: pressure, temperature, solvent flow and extract mass at times t and $t-1$. The output variable was the extract mass at the time $t + 1$. The second strategy used the variable time in place of the variables mass of extract at times t and $t-1$ used in the first strategy, and the output variable was the mass of extract at time t . The best network came from the second strategy, with a structure of 7 neurons in the 1st intermediate layer and 1 neuron in the 2nd intermediate layer (structure 4-7-1-1), achieving an ANN that could predict and describe the kinetic profile in an exact way.*

Keywords: artemisinin, supercritical fluid extraction, artificial neural network.

5.1 Introdução

As plantas são utilizadas pelos seres humanos desde a pré-história para os mais diferentes fins, como, por exemplo, medicinais. Uma matriz vegetal que tem atraído grande atenção da comunidade científica é a Artemísia (*Artemisia annua* L.). Esta possui um composto bioativo de grande interesse, a artemisinina, que se destaca por seu caráter efetivo antimalárico contra cepas de *Plasmodium spp* (MAYXAY *et al.*, 2004).

A obtenção de compostos bioativos utilizando a extração com fluidos supercríticos (SFE – *Supercritical Fluid Extraction*) tendo o dióxido de carbono como principal solvente, é uma tecnologia com significativas vantagens em relação aos métodos de extração convencionais (dos SANTOS, 2011). Na SFE o solvente é facilmente separado do soluto, geralmente possui rápida extração, utiliza pouco ou nenhum solvente orgânico, além de operar em baixas temperaturas, evitando assim a degradação térmica de compostos bioativos do extrato. Além disso, um dos grandes destaques da extração supercrítica é também sua sustentabilidade, visto que é um processo limpo, eficiente e com extratos ambientalmente amigáveis.

A partir dos dados da cinética de extração da SFE, os parâmetros dos modelos fenomenológicos, como, Crank (1975), Tan & Liou (1989) e Sovová (1994), podem ser ajustados. Porém, algumas dificuldades são encontradas, especialmente no que diz respeito à generalização do modelo para diferentes condições de processo. Geralmente, diferentes condições levam à diferentes valores dos parâmetros, o que torna difícil sua aplicação no contexto industrial, pois muitas vezes a dependência dos parâmetros com relação às condições operacionais (como temperatura e pressão) não é simples.

Como alternativa, podem ser utilizadas as Redes Neurais Artificiais (RNAs), que possuem a flexibilidade para se adaptar a situações diferentes, e consistem em uma única equação, servindo assim para diferentes condições de processo (SOARES *et al.*, 2019).

As RNAs são compostas por camadas de neurônios que se interligam, assim como o cérebro humano. As redes são compostas por uma camada de entrada, intermediárias e uma de saída, sendo a informação transmitida de forma unidirecional. Cada neurônio possui n terminais de entrada (x_1, \dots, x_n) com um peso atrelado a ele (w_1, \dots, w_n). Tais pesos são

combinados com um parâmetro bias (b_i) por meio de um somatório, gerando o coeficiente de ativação (α_{ai}) (BRAGA *et al.*, 2004).

$$\alpha_{ai} = \sum_{i=1}^n w_{ij} b_i \quad (41)$$

Com o valor do coeficiente de ativação, calcula-se o sinal de saída do neurônio k (y_k), conforme a Equação 42:

$$y_k = \varphi(\alpha_{ai} + b_k) \quad (42)$$

Em que:

b_k = bias externo ao neurônio k;

$\varphi()$ = função de ativação;

y_k = sinal de saída do neurônio k.

Um dos grandes motivos da rápida difusão dessa nova forma de modelagem é a facilidade na aprendizagem e adaptação a fenômenos não lineares, com resultados altamente satisfatórios. Isso é proveniente a partir do ajuste dos pesos de cada neurônio, criando assim relações entre as variáveis de entrada e saída. Além disso, as RNAs se mostraram flexíveis, com capacidade de, mesmo com dados incorretos ou banco de dados incompleto, apresentarem resultados acertados. Sua fácil implementação a partir de processos já existentes, bem como execução em tempo real são outras vantagens dessa tecnologia (KONIG *et al.*, 2009).

As RNAs têm sido bastante utilizadas na engenharia química e na extração supercrítica. Uma das estratégias utilizadas foi a modelagem somente da derivada inicial da curva, como realizado por Zèkovic *et al.* (2017) na extração supercrítica de linalol de sementes de coentro e Pavlic *et al.* (2020) na extração supercrítica de ácidos graxos de sementes da framboesa. Já Bahmani *et al.* (2018) na extração do óleo essencial do estragão e Soares *et al.* (2019) na produção de etanol, modelaram toda a cinética para obtenção da curva final.

Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo modelar, empregando RNAs, a cinética de extração de artemisinina a partir da *Artemisia annua* L. em diferentes condições operacionais. Além disso, comparar a influência de diferentes algoritmos de otimização,

funções de ativação e verificar sua capacidade de interpolação.

5.2 Métodos

Os dados experimentais utilizados neste trabalho foram coletados de Condori (2005), que realizou um estudo da extração supercrítica da artemisinina a partir da matriz vegetal *Artemisia Annua* L. utilizando CO₂ como solvente. Foram utilizados dados da massa de extrato obtida em função do tempo de processo, em oito experimentos realizados em diferentes condições de pressão (200 e 400 bar), temperatura (30 e 50 °C) e vazão de solvente (5,5 e 11,1 x 10⁻⁵ kg CO₂/s). Uma vez que o número de dados experimentais era limitado, e que os dados coletados não se apresentavam em um intervalo constante de tempo, utilizou-se o software *TableCurve*® para gerar 100 pontos, distribuídos uniformemente, para cada um dos experimentos entre 0 e 130 minutos (1 ponto a cada 1,3 minutos).

Duas estratégias foram utilizadas para a modelagem das curvas cinéticas. As propostas estão apresentadas na Tabela 4. A proposta I consistia na obtenção da curva cinética de extração a partir de informações da condição do processo e da inclinação da curva de extração. Essa estratégia é bastante empregada em trabalhos que envolvem controle de processos e pode ser facilmente expandida para estudos que envolvem modelagem. A proposta II consistiu na modelagem da curva de extração utilizando-se o tempo como variável de entrada. Essa estratégia também é comumente utilizada na modelagem de processos e diversos estudos podem ser encontrados na literatura.

Tabela 4 – Resumo de estratégias propostas.

PROPOSTA	VARIÁVEIS DE ENTRADA	VARIÁVEL DE SAÍDA
I	Massa de extrato para um tempo t (m_t); Massa de extrato com um atraso do tempo t (m_{t-1}); Pressão (P); Temperatura (T); Vazão de solvente (CO ₂).	Massa de extrato no tempo $t+1$ (m_{t+1}).
II	Tempo (t); Pressão (P); Temperatura (T); Vazão de solvente (CO ₂);	Massa de extrato no tempo t (m_t).

A Figura 68 ilustra as duas estratégias propostas. A Figura 8a apresenta a estrutura geral da RNA com duas camadas intermediárias para a proposta I. Já a Figura 8b ilustra uma RNA com duas camadas intermediárias para a proposta II.

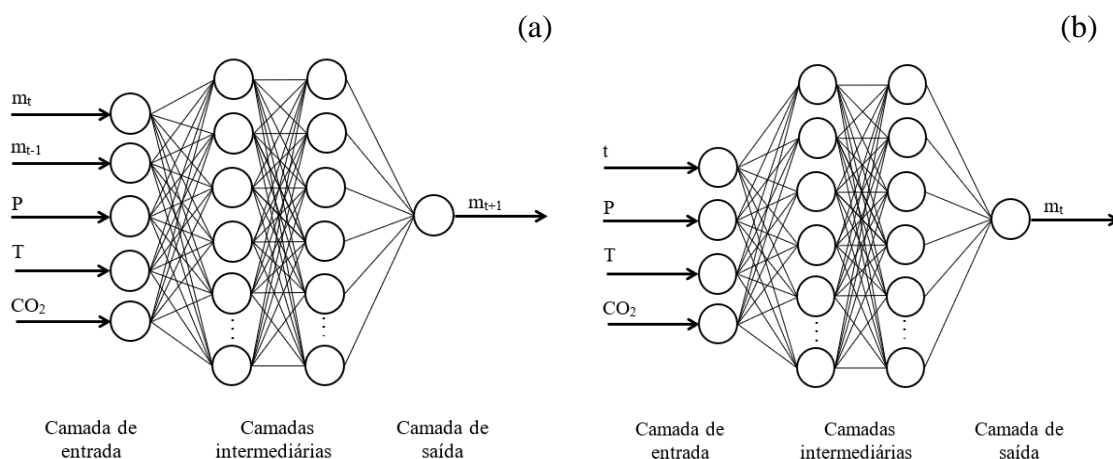


Figura 8 – (a) Estruturas da RNA da Proposta I com duas camadas intermediárias; (b) Estrutura da RNA da Proposta II com duas camadas intermediárias. Fonte: Autor.

5.3 Definição do modelo neural

Para a definição do modelo neural, duas etapas foram realizadas: obtenção da rede neural e simulação. A obtenção da RNA consistiu na divisão aleatória dos dados em três categorias: treinamento, validação e teste, nos quais 70% dos dados foram alocados para a etapa de treinamento, 15% para a etapa de validação e 15% para a etapa de testes. Dos oito experimentos disponíveis, após o ajuste via TableCurve 2D, utilizaram-se sete deles na etapa de obtenção da RNA, totalizando 686 pontos.

Utilizando-se o software MATLAB R2016b®, foram testadas diversas combinações de estrutura de RNAs, funções de ativação e algoritmos de otimização, para obtenção do melhor resultado nesta etapa. O treinamento se concentrou na otimização dos pesos e bias das RNAs, utilizando os algoritmos de otimização: Levenberg-Marquardt (trainlm), Resilient-

Backpropagation (trainrp), Gradient descent backpropagation (traingd), Scale Conjugate Gradient (trainscg) e Bayesian regularization backpropagation (trainbr). Além disso, foi utilizada como função objetivo, a média do erro quadrático - MSE (Eq. 43):

$$F_{obj} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (m_i^{EXP} - m_i^{RNA})^2 \quad (43)$$

Em que m é a massa extraída, N é o número total de observações, e os sobrescritos EXP e RNA correspondem a experimental e calculado pela RNA, respectivamente.

Ao final de cada etapa, o coeficiente de correlação de Pearson (ρ) também foi calculado (Eq. 44).

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} = \frac{\text{cov}(x,y)}{\text{var}(x) \text{var}(y)} \quad (44)$$

Sendo:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i \quad (45)$$

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n y_i \quad (46)$$

A etapa de simulação consistiu em usar as RNAs treinadas visando observar se a estrutura treinada era capaz de generalizar o aprendizado. O experimento realizado à $T = 400^\circ\text{C}$, $P = 30$ bar e $Q = 5,5$ kg CO_2/s foi utilizado exclusivamente para a etapa de simulação e não foi apresentado na etapa de obtenção das RNAs. Os demais experimentos também foram utilizados na etapa de simulação visando se determinar a capacidade de interpolação dos modelos obtidos.

A etapa de simulação consistiu na verificação da capacidade de generalização da RNA frente a uma nova situação não observada na etapa de obtenção. Para a proposta I foi imputada somente a condição inicial do processo ($m(t=0)$ e $m(t=1,3 \text{ min})$) e, a partir dela, o restante da curva foi calculado utilizando somente os valores calculados pela rede, retroalimentados na camada de entrada. Já na proposta II, a rede prediz a massa extraída a cada valor de tempo determinado experimentalmente e a curva pode ser traçada a partir desses valores.

Vale ressaltar que uma vantagem de se utilizar a proposta II é que a curva cinética pode ser obtida para qualquer valor de tempo. Por outro lado, a RNA da proposta I só prevê a massa extraída a cada 1,3 minutos.

5.4 Resultados e Discussão

Esta seção apresenta os resultados obtidos e sua análise. Para cada uma das duas propostas, foram treinadas e simuladas mais de 500 estruturas diferentes com uma ou duas camadas intermediárias, das quais as 15 melhores de cada foram selecionadas. Dentre as funções de transferência foram utilizadas linear (Purelin), logarítmica-sigmóide (Logsig) e tangente hiperbólica (Tansig). Tais funções são as mais utilizadas e são empregadas para conferir não-linearidade ao modelo.

5.4.1 Proposta I

Nesta primeira proposta, foram utilizadas como entradas da RNA: pressão, vazão de solvente, temperatura e massas de extrato no tempo t e no tempo $t-1$. Para o treinamento das estruturas dessa proposta foram testados diferentes algoritmos de treinamento e funções de ativação, a fim de se atingir o melhor resultado possível.

Na Tabela 4 estão expostos os quinze melhores resultados obtidos para a proposta I, contendo as funções objetivo (F_{obj}) das etapas de treinamento, validação e teste, correlação de Pearson (ρ) da etapa de simulação e o número de parâmetros (soma do número de pesos e bias).

Da Tabela 4, pode-se notar que a combinação Logsig-Purelin foi a que obteve melhor desempenho, visto que ela é predominante dentre os melhores resultados. Outros dois pontos relevantes são que, de forma geral, a função objetivo do treinamento diminui com o aumento do número de parâmetros e que o desempenho da correlação da simulação não tem relação direta com a F_{obj} na etapa de obtenção das RNAs.

Tabela 5 - Desempenho RNA da Proposta I.

Estrutura	Função de treinamento	Funções de transferência	F _{obj} Treinamento	F _{obj} Validação	F _{obj} Teste	ρ Simulação	# parâmetros
5-1-1	trainlm	Logsig-Purelin	9,57E-07	1,70E-05	7,80E-07	0,531	8
<u>5-2-1</u>	<u>traingd</u>	<u>Tansig-Tansig</u>	<u>3,79E-03</u>	<u>3,94E-03</u>	<u>4,01E-03</u>	<u>0,658</u>	<u>15</u>
5-2-1	trainlm	Tansig-Purelin	1,32E-06	2,78E-07	1,39E-05	0,586	15
5-2-1	trainlm	Logsig-Purelin	3,64E-06	2,39E-06	1,49E-06	0,419	15
5-3-1	trainlm	Logsig-Purelin	1,03E-06	1,52E-06	1,04E-05	0,420	22
5-5-1	trainlm	Logsig-Purelin	4,31E-06	6,66E-07	2,00E-06	0,477	36
5-6-1	trainlm	Logsig-Purelin	1,76E-06	2,71E-04	2,90E-06	0,438	43
5-8-1	trainlm	Logsig-Purelin	1,29E-06	5,46E-07	6,48E-07	0,385	57
5-14-1	trainlm	Logsig-Purelin	6,94E-07	8,75E-07	1,23E-06	0,374	99
5-20-1	trainlm	Logsig-Purelin	1,02E-06	1,05E-06	8,73E-06	0,632	141
5-22-1	trainscg	Tansig-Tansig	1,25E-04	1,09E-04	6,06E-05	0,360	155
5-23-1	trainlm	Logsig-Purelin	8,35E-07	7,40E-07	9,90E-07	0,427	162
5-26-1	trainlm	Logsig-Purelin	7,84E-07	1,04E-06	7,69E-07	0,423	183
5-31-1	trainlm	Logsig-Purelin	1,02E-06	1,11E-06	5,22E-07	0,435	218
5-35-1	trainlm	Logsig-Purelin	7,30E-07	3,51E-07	6,40E-07	0,428	246

Além disso, verificou-se na Tabela 5 que redes com número de parâmetros menores que 50 trouxeram, em média, coeficientes de correlação na etapa de simulação minimamente melhores ao se comparar com as redes com mais de 50 parâmetros (média de 0,504 contra 0,433) não sendo, porém, esta relação, diretamente proporcional ao número de parâmetros. Isso mostra que RNAs que possuem muitos parâmetros são mais suscetíveis ao problema de sobreajuste (BRAGA *et al.*, 2004).

Em relação aos algoritmos de treinamento, elas podem influenciar diretamente no resultado final da RNA. Isso era esperado, pois cada algoritmo possui funcionamento diferente para o ajuste dos pesos, o que afeta o resultado final. Neste estudo, notou-se que a “trainlm” foi a que apresentou melhores resultados ao compararmos com as demais funções de treinamento. Por isso, existe a importância de se testar diversos a fim de se encontrar o melhor modelo.

A respeito do número de camadas intermediárias, foram testadas estruturas com uma e duas camadas intermediárias e ao se utilizar duas camadas intermediárias, os resultados

foram extremamente superiores quando comparados aos obtidos com RNAs de uma camada intermediária. Além disso, é relevante citar que a estrutura 5-2-1 apareceu três vezes dentro dos quinze melhores resultados, devendo esta ser a rede com maior potencial de generalização.

Importante salientar que a correlação de Pearson obtido nas 3 primeiras etapas (treinamento, validação e teste) foi acima de 0,99, demonstrando que a rede estava obtendo resultados satisfatórios nessas etapas, o que não se repetiu na etapa de simulação.

Pode-se verificar que, mesmo com as diferentes funções de transferência e estruturas, a proposta I não trouxe resultados promissores, pois o melhor resultado apresentou uma correlação de Pearson máxima de 65,82% (estrutura 5-2-1 – traingd - tansig-tansig), para a etapa de simulação.

A Figura 9 apresenta os resultados obtidos pela rede neural 5-2-1 nas fases de treinamento, teste e validação. Nesta figura, estão plotados no eixo x os valores obtidos pela RNA, enquanto no eixo y, os valores experimentais. A reta laranja clara com ângulo de 45° mostra a idealidade em que os dados experimentais são iguais aos obtidos via RNA e, quanto mais afastados estão os dados da curva de 45°, maior é a divergência do modelo. Pode-se observar que as três etapas obtiveram valores via RNA extremamente semelhantes aos dados experimentais, apresentado erros baixos (todos menores que 1%). Mesmo as redes apresentando bom desempenho no treinamento e validação, nota-se que não chegaram em resultados que possam ser considerados satisfatórios, quando confrontados com uma outra série de dados na simulação.

Além disso, apesar da RNA 5-2-1 ter apresentado valores inferiores nas funções objetivos das primeiras três etapas em relação a outras estruturas de RNA, foi ela que apresentou a melhor predição e generalização dos dados apresentados. Isso demonstra que as redes neurais, muitas vezes, podem sofrer com o sobreajuste (*overfitting*), na qual as redes ficam viciadas nos dados apresentados em sua obtenção e acabam minando sua capacidade de generalização e predição.

Diante desses resultados, desenvolveu-se uma segunda proposta, contendo a variável tempo dentro das variáveis de entrada.

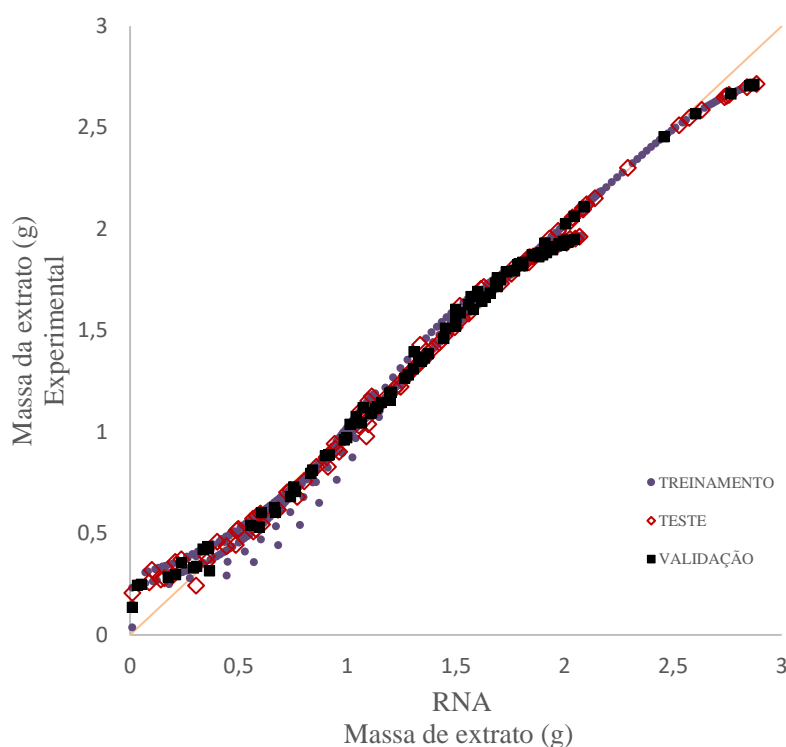


Figura 9 – Gráfico de valores experimentais *versus* gerados pela RNA 5-2-1 em seu treinamento, teste e validação.

5.4.2 Proposta II

A segunda proposta foi desenvolvida com uma mudança nas variáveis de entrada e saída. Nesta, foram retiradas as variáveis de entrada massa nos tempos t e $t-1$ e adicionada a variável tempo na entrada. Pressão, temperatura e vazão de solvente foram mantidas como as outras variáveis de entrada. Utilizaram-se os mesmos algoritmos da proposta I, alternando entre uma e duas camadas intermediárias.

Na Tabela 5 estão apresentados os 15 melhores resultados obtidos pelas diferentes estruturas para a Proposta II. Vale ressaltar que RNAs com somente uma camada intermediária não aparecem, pois não apresentaram resultados tão satisfatórios quanto as de duas camadas.

E assim como na primeira proposta, a correlação de Pearson obtida nas etapas de treinamento, validação e teste foram acima de 0,99, demonstrando que a rede estava obtendo resultados satisfatórios nessas etapas, sendo a etapa de simulação decisiva para a seleção da melhor rede.

Tabela 6 - Desempenho da RNA na proposta com variável tempo.

Estrutura	Função de treinamento	Função transferência	F _{obj} Treinamento	F _{obj} Validação	F _{obj} Teste	Erro Médio Simulação (%)	ρ Simulação	# parâmetros
4-7-1-1	trainbr	Purelin-Tansig-Tansig	8,74E-04	7,75E-04	8,00E-04	5,17	0,997	45
4-1-15-1	trainlm	Logsig-Logsig-Tansig	2,29E-01	1,95E-01	2,36E-01	23,68	0,885	51
4-4-7-1	trainlm	Purelin-Tansig-Tansig	9,99E-04	1,12E-03	1,49E-03	6,97	0,997	63
4-4-7-1	trainlm	Logsig-Logsig-Tansig	9,99E-05	1,08E-04	1,86E-04	10,39	0,996	63
4-7-3-1	trainlm	Logsig-Logsig-Tansig	9,13E-05	7,37E-05	6,95E-05	30,61	0,996	63
4-4-10-1	trainbr	Purelin-Tansig-Tansig	9,72E-04	1,09E-03	1,05E-03	15,29	0,990	81
4-3-16-1	trainbr	Purelin-Tansig-Tansig	8,88E-04	1,08E-03	1,18E-03	13,01	0,998	96
4-7-8-1	trainbr	Purelin-Tansig-Tansig	8,85E-04	1,49E-03	1,32E-03	12,70	0,993	108
4-2-25-1	trainlm	Logsig-Logsig-Tansig	9,98E-05	6,84E-05	2,32E-04	26,20	0,986	111
4-3-20-1	trainlm	Logsig-Logsig-Tansig	9,97E-05	5,24E-04	1,99E-04	30,32	0,997	116
4-4-21-1	trainlm	Logsig-Logsig-Tansig	9,97E-05	4,97E-05	2,20E-04	34,25	0,990	147
4-4-26-1	trainlm	Logsig-Logsig-Tansig	8,80E-05	1,44E-04	9,70E-05	19,34	0,985	177
4-9-16-1	trainlm	Logsig-Logsig-Tansig	9,70E-05	8,78E-05	3,04E-04	30,15	0,987	222
4-5-31-1	trainlm	Logsig-Logsig-Tansig	9,65E-05	2,43E-04	6,71E-05	35,11	0,995	243
4-35-4-1	trainlm	Purelin-Tansig-Tansig	1,01E-03	8,36E-04	9,58E-04	16,29	0,999	324

Em um contexto geral, a segunda proposta trouxe resultados bastante promissores, com estruturas que atingiram valores baixos de erro médio, além de uma alta correlação de Pearson. A estrutura 4-7-1-1, com funções de ativação Purelin-Tansig-Tansig foi a que apresentou os melhores resultados combinados, apresentando um erro médio entre os dados experimentais e a RNA de 5,17 % e uma correlação de Pearson alta (mais de 0,997), além da vantagem de ter um número de parâmetros baixo, o que facilita no desempenho computacional na simulação da rede.

Pôde-se notar que nessa segunda estratégia foram obtidas funções objetivo nas etapas de treinamento, validação e teste extremamente satisfatórios, uma vez que seus valores foram bastante baixos. Além disso, pôde-se verificar que o número de parâmetros pouco influenciou nos resultados obtidos por essa estratégia, visto que a menor correlação de Pearson, mesmo com uma grande variação de número de parâmetros dentre os quinze melhores resultados foi de, aproximadamente 0,885.

Além disso, ao compararmos RNAs da proposta II contendo duas camadas intermediárias com estruturas contendo somente uma camada intermediária, as de duas se mostraram muito mais efetivas na predição da extração supercrítica. E assim como na primeira

estratégia, também se verificou que a função de treinamento “trainlm” foi predominante dentre as melhores RNAs.

Com o intuito de demonstrar o poder de simulação da rede neural e seu alto grau de adaptação às diversas situações, foram simulados os oito experimentos com intervalos de 0,25 minutos. Portanto, foram fornecidas à rede as condições de pressão, temperatura, vazão do solvente em 519 condições de tempo (intervalo de 0,25 minutos até o minuto 130), para que a rede simulasse e gerasse o perfil da curva de extração para cada um dos experimentos. Esse perfil simulado pela RNA foi comparado com os dados experimentais fornecidos por Condori (2005) em diferentes condições, como mostrado na Figura 10.

No apêndice 1 estão apresentados os resultados obtidos ponto a ponto pela RNA 4-7-1-1 *versus* os valores experimentais para as diferentes condições apresentadas.

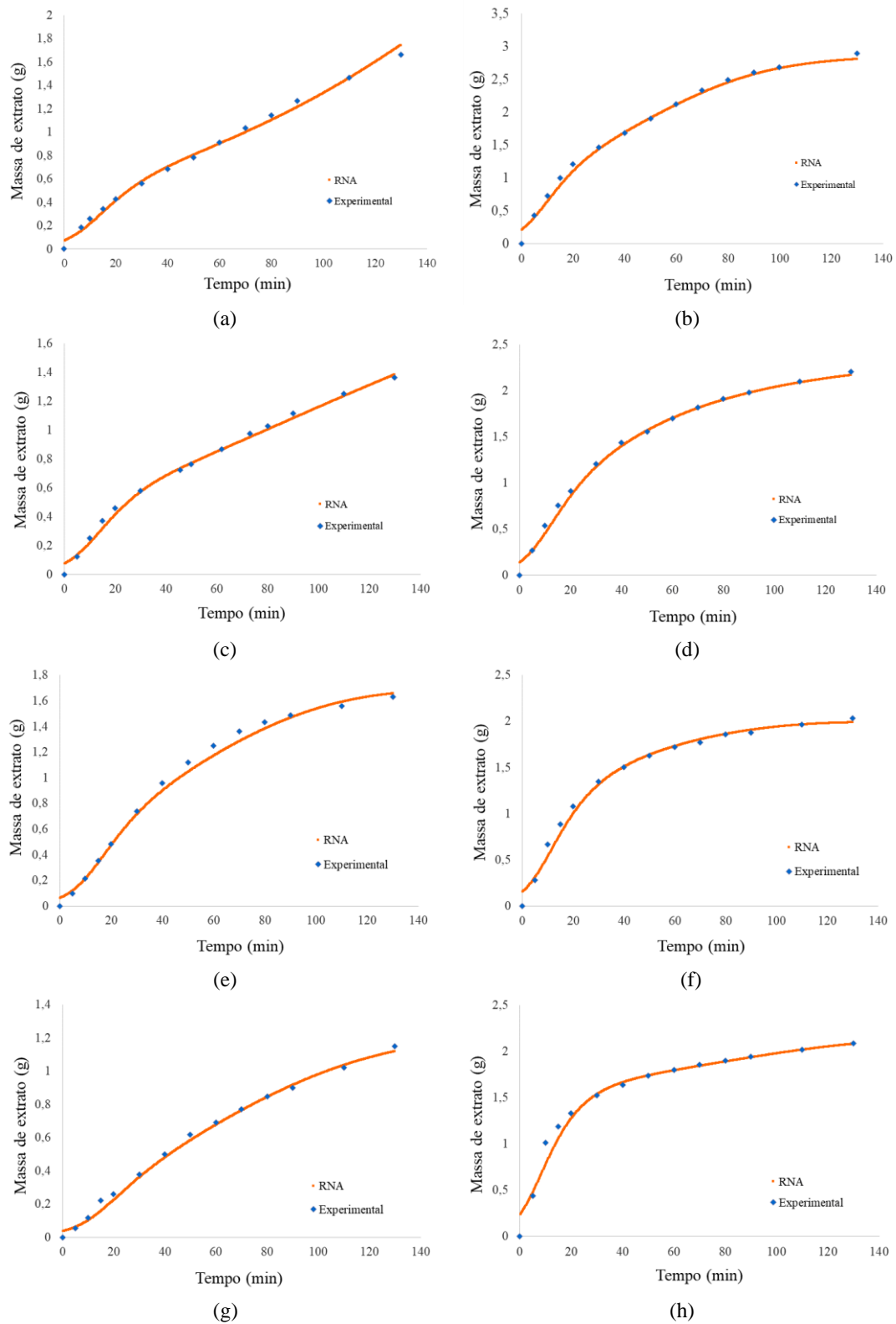


Figura 10 – Gráficos de massa extraída (g) versus tempo (min) da rede neural 4-7-1-1 e dos dados experimentais, para (a) $P = 50$ bar, $T = 400^\circ\text{C}$ e $Q = 5,5\text{ kg/m}^3$; (b) $P = 50$ bar, $T = 400^\circ\text{C}$ e $Q = 11,1\text{ kg/m}^3$; (c) $P = 50$ bar, $T = 200^\circ\text{C}$ e $Q = 5,5\text{ kg/m}^3$; (d) $P = 50$ bar, $T = 200^\circ\text{C}$ e $Q = 11,1\text{ kg/m}^3$; (e) $P = 30$ bar, $T = 400^\circ\text{C}$ e $Q = 5,5\text{ kg/m}^3$; (f) $P = 30$ bar, $T = 400^\circ\text{C}$ e $Q = 11,1\text{ kg/m}^3$; (g) $P = 30$ bar, $T = 200^\circ\text{C}$ e $Q = 5,5\text{ kg/m}^3$; (h) $P = 30$ bar, $T = 200^\circ\text{C}$ e $Q = 11,1\text{ kg/m}^3$.

Para o cálculo de erro médio, correlação de Pearson e erro médio quadrático (MSE), foram simuladas as mesmas condições de tempo, pressão, temperatura e vazão de solvente presentes nos dados experimentais.

A partir das Equações 31 e 37, calculou-se o erro médio (%), o MSE e a correlação de Pearson da simulação da RNA *vs* dados experimentais, atingindo os resultados mostrados na Tabela 6. Os resultados mostrados reforçam a ideia de que a RNA foi capaz de simular e prever o comportamento da extração supercrítica da matriz vegetal.

A RNA 4-7-1-1 obteve uma alta correlação de Pearson de 99,79%, um baixo erro médio (4,93%) e um MSE de $2,619 \cdot 10^{-3}$, demonstrando grande efetividade e adaptabilidade na simulação.

Finalmente, ao se comparar os resultados obtidos pela RNA 4-7-1-1 com os modelos fenomenológicos estudados por Condori (2005), observamos que a rede foi a que apresentou o melhor resultado, ou seja, o menor MSE (F_{obj}). Esse valor foi obtido calculando-se a F_{OBJ} para todos os dados disponíveis, assim como fez Condori (2005). O melhor modelo apresentado por Condori (2005) foi o de Martinez que apresentou um valor de 0,2358, conforme apresenta a Tabela 7.

Tabela 7 - Valores de função objetivo obtida via RNA comparada a modelos fenomenológicos.

Crank [1975]	Tan & Liou [1989]	Goto <i>et al.</i> [1993]	Sovová [1994]	Naik <i>et al.</i> [1989]	Martinez <i>et al.</i> [2003]	RNA 4-7-1-1
1,8567	3,7448	1,1615	$6,809 \cdot 10^{-1}$	$6,831 \cdot 10^{-1}$	$2,358 \cdot 10^{-1}$	$2,619 \cdot 10^{-3}$

5.5 Conclusões

Ao final do trabalho, pode-se concluir que as RNAs têm um potencial gigantesco a ser explorado. Como observado no presente trabalho, o MSE calculado pelos modelos clássicos foi superior ao obtido pela rede neural, mostrando o poder de interpolação e generalização, bem como predição da cinética da extração supercrítica da artemisinina pela RNA.

Devem-se citar os resultados não satisfatórios com a primeira estratégia que não foi capaz de obter uma correlação maior que 70%, porém deve se ressaltar que com uma rede neural artificial bem treinada, bem ajustada e com a estratégia correta, a rede foi capaz de obter uma correlação de mais de 0,997 com os dados experimentais, além de poder prever qualquer ponto dentro da curva cinética com menor erro se comparado aos modelos clássicos.

6 CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A primeira proposta de RNA consistiu num trabalho de retroalimentação da própria rede neural, partindo somente de um primeiro ponto e em sequência, calculando seus subsequentes. Essa proposta não trouxe resultados satisfatórios para a etapa de simulação, sendo a melhor rede a de configuração 5-2-1 (uma camada intermediária contendo 2 neurônios) com a função de treinamento sendo “Traingd” e funções de transferência “Tansig-Tansig”. O principal critério utilizado para seleção de melhor rede foi a correlação de Pearson, o qual essa rede obteve, 0,658, resultado extremamente insatisfatório. Importante ressaltar que para esta primeira proposta, os resultados obtidos por redes contendo duas camadas intermediárias foram extremamente inferiores comparados às estruturas com somente uma camada intermediária.

Visto os resultados da primeira proposta, foi desenhada uma segunda proposta na qual a rede foi treinada para o cálculo de cada massa em um certo tempo t , se baseando nas condições de projeto e o tempo t . Essa mudança trouxe resultados extremamente positivos e promissores, sendo a melhor rede a de estrutura 4-7-1-1 (7 neurônios na primeira camada intermediária e 1 neurônio na segunda camada intermediária) com funções de ativação “Purelin-Tansig-Tansig”. Tal RNA obteve uma alta correlação de Pearson (0,997) e um erro médio percentual da simulação bastante baixo (5,17%), fatores estes que demonstraram o grande poder de predição e interpolação da rede.

Ao se comparar os resultados obtidos por esta RNA 4-7-1-1 com os modelos fenomenológicos, verificamos que a rede neural apresentou o melhor resultado, obtendo a menor MSE. Dentre os seis modelos fenomenológicos propostos por Condori (2005), Martínez (2003) foi o melhor, com um valor de 0,2358, valor este extremamente inferior ao obtido pela RNA ($2,619 \cdot 10^{-3}$).

Portanto, pôde-se verificar que as redes neurais artificiais apresentaram uma performance satisfatório frente a modelos fenomenológicos, demonstrando assim a capacidade infundável e maleável que essa ferramenta possui. Nos últimos anos observa-se como diferentes áreas da engenharia química tem se integrado com a inteligência artificial e por se tratar de uma novidade, esse instrumento de estudo tem um universo de possibilidades a serem estudadas e analisadas.

Para futuros trabalhos, a sugestão seria realizar a tentativa de exploração de mais

variáveis de processo que influenciam na eficiência da extração do bioativo. Além disso, seria interessante realizar o teste de algoritmos com um maior número de camadas intermediárias para verificar a viabilidade de se obter estruturas com resultados de correlação e erro ainda mais excepcionais.

7 PRODUÇÕES CIENTÍFICAS

A partir deste Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido um trabalho de congresso, o qual está aceito e será apresentado no 23º Congresso Brasileiro de Engenharia Química (COBEQ) que ocorrerá em 2021.

I.A. Irizawa, P.C. Veggi, T.D. Martins. Uso de redes neurais artificiais na modelagem cinética de extração supercrítica de artemisinina. 23º Congresso Brasileiro de Engenharia Química (COBEQ), 2020.

Além disso, foi redigido um artigo o qual será submetido para publicação em uma revista científica (apresentado no capítulo 5):

I.A. Irizawa, P.C. Veggi, T.D. Martins. Modelagem da cinética de extração supercrítica de artemisinina via redes neurais artificiais. 2020.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, K. A.; SAHENA, F.; ZAIDUL, I. S. M.; JINAP, S.; KARIM, A. A.; NORULAINI, N. A. N.; OMAR, A. K. M. **Application of supercritical CO₂ in lipid extraction - A review.** Journal of Food Engineering, v. 95, n. 2, p. 240–253, 2009.

AMEER, K.; CHUN, B. S.; KWON, J. H. **Optimization of supercritical fluid extraction of steviol glycosides and total phenolic content from Stevia rebaudiana (Bertoni) leaves using response surface methodology and artificial neural network modeling.** Industrial Crops and Products, 2017.

BAHMANI L; ABOONAJMI M; ARABHOSSEINI A; MIRSAEEDGHAZI H. **ANN modeling of extraction kinetics of essential oil from tarragon using ultrasound pre-treatment.** Engineering in Agriculture, Environment and Food, v. 11, n. 1, p. 25–29, 2018.

BANNOUD, M. AL. **Cinética da fermentação de etanol de segunda geração: uma análise do impacto dos atrasos no tempo e quantidade de dados no treinamento.** Congresso Acadêmico Unifesp Diadema, 2018.

BRAGA, A. D. P.; CARVALHO, A. C. P. D. L. F.; LUDERMIR, T. B. **Redes neurais artificiais: teoria e aplicações.** LTC Editora, p. 238, 2000.

BRONDZ, I. **Influence of Modifiers, Extractants, and Trappers on Lipid Composition with Liquids in Standard State Extraction, Supercritical Fluid Extraction and Trapping by Supercritical Fluid Extraction, Part II.** International Journal of Analytical Mass Spectrometry and Chromatography, v. 05, n. 04, p. 87–95, 2017.

BARNI, S. T.; CECHINEL FILHO, V.; COUTO, A. G. **Caracterização química e tecnológica das folhas, caules e planta inteira da Ipomoea pes-caprae (L.) R. Br., Convolvulaceae, como matéria-prima farmacêutica.** Brazilian Journal of Pharmacognosy, v. 19, n. 4, p. 865–870, 2009.

BRUNNER, G. **Supercritical fluids: Technology and application to food processing.** Journal of Food Engineering, v. 67, n. 1–2, p. 21–33, 2005.

BRUNNER, G. **Gas Extraction,** Steinkopff-Verlag Heidelberg, 1994.

CAVALCANTI, R. N. **Extração de antocianinas de resíduo de jabuticaba (*myrciaria cauliflora*) utilizando líquido pressurizado e fluido supercrítico: caracterização química, avaliação econômica e modelagem matemática.** Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos, 2013.

CAVALCANTI, R. N.; VEGGI, P. C.; MEIRELES, M. A. A. **Supercritical fluid extraction with a modifier of antioxidant compounds from jabuticaba (*Myrciaria cauliflora*) byproducts: economic viability.** *Procedia Food Science*, v. 1, n. July, p. 1672–1678, 2011.

CASSEL, E.; VARGAS, R.; BRUN, G. **Fundamentos de tecnologia de productos fitoterapéuticos.** *Processos de extração supercrítica aplicados a produtos naturais*, 2008.

CLIFFORD, T. **Fundamentals of Supercritical Fluids**, 1999.

CRANK J. **The mathematics of diffusion (2nd ed.).** Oxford, UK: Clarendon Press, 1975.

CONDORI, S. Q. **Determinação de parâmetros de processo nas diferentes etapas da extração supercrítica de produtos naturais: *Artemisia annua*, *Cordia verbenacea*, *Ocimum selloi* *Foeniculum Vulgare*.** 2005.

DANIEL, L.; SILVA, D. **Secagem de Nanomateriais.** *Tópicos especiais particulados*, 2019.

DAVOODI, P.; GHOREISHI, S. M.; HEDAYATI, A. **Optimization of supercritical extraction of galegine from *Galega officinalis* L.: Neural network modeling and experimental optimization via response surface methodology.** *Korean Journal of Chemical Engineering*, v. 34, n. 3, p. 854–865, 2017.

DE FRANÇA, L. F.; MEIRELES, M. A. A. **Modeling the extraction of carotene and lipids from pressed palm oil (*Elaes guineensis*) fibers using supercritical CO₂.** *Journal of Supercritical Fluids*, v. 18, n. 1, p. 35–47, 2000.

DE CARVALHO, L. **Predição do risco hemorrágico em pacientes com plaquetopenia imune primária via redes neurais artificiais.** n. September, p. 160–164, 2018.

DE OLIVEIRA, A. C. S.; DE SOUZA, A. A.; LACERDA, W. S. **Aplicação de redes neurais artificiais na previsão da produção de álcool.** Ciencia e Agrotecnologia, v. 34, n. 2, p. 279–284, 2010.

DEL VALLE, J. M.; AGUILERA, J. M. **Revision: Extracción con CO₂ a alta presión. Fundamentos y aplicaciones en la industria de alimentos / Review: High pressure CO₂ extraction. Fundamentals and applications in the food industry.** Food Science and Technology International, v. 5, n. 1, p. 1–24, 1999.

DOS SANTOS, J. C. **Extração com SCF e suas aplicações na obtenção de produtos naturais.** Trabalho de conclusão de curso, 2011.

DIEHL, B. **NMR Spectroscopy of Natural Substances.** NMR Spectroscopy in Pharmaceutical Analysis, p. 181–200, 2008.

FERREIRA, S. R. S. **Supercritical fluid extraction of black pepper (Piper nigrum L.) essential oil.** Journal of Supercritical Fluids, v. 14, n. 3, p. 235–245, 1999.

FUNES, E.; ALLOUCHE, Y.; BELTRÁN, G.; JIMÉNEZ, A. **A Review: Artificial Neural Networks as Tool for Control Food Industry Process.** Journal of Sensor Technology, v. 05, n. 01, p. 28–43, 2015.

FURTADO, H.; MACAU, E. E. N. **Assimilação de dados com redes neurais artificiais em equações diferenciais** 10ª Conferência Brasileira de Dinâmica, Controle e aplicações, 2011.

GOTO, M.; SATO, M.; HIROSE, T. **Extraction of peppermint oil by supercritical carbon dioxide,** Jpn. J. Chem. Eng. 26, 1993.

HAYKIN, S. S. **Neural Networks – A Comprehensive Foundation.** Prentice Hall, 2005.

HAYKIN, S. S. **Neural Networks and Learning Machines.** Prentice Hall, p. 716, 2009.

KIM, T. H.; NAH, S.; LEE, K. M. **Deep multi-scale convolutional neural network for dynamic scene deblurring**. Proceedings - 30th IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, CVPR 2017, v. 2017- Janua, p. 257–265, 2017.

KÖNIG, I. R.; SZYMCZAK, S.; BIERNACKA, J. M. **Machine learning in genome-wide association studies**. Genetic Epidemiology, v. 33, n. SUPPL. 1, p. 51–57, 2009.

KUPSKI, S. C. **Modelagem matemática do processo de extração supercrítica de Humulus Lupulus L. com CO₂**. Nhk技研, v. 151, p. 10–17, 2015.

LEE, A. K. K.; BULLEY, N. R.; FATTORI, M.; MEISEN, A. **Modelling of supercritical carbon dioxide extraction of canola oilseed in fixed beds**. Journal of the American Oil Chemists' Society, v. 63, n. 7, p. 921–925, 1986.

MARTINEZ, J. **Extração de óleos voláteis e outros compostos com CO₂ supercrítico: desenvolvimento de uma metodologia de aumento de escala a partir da modelagem matemática do processo e avaliação dos extratos obtidos**. Dea-Fea, v. Doutorado, 2003.

MARTINS, T. D. **Predição da recorrência de tromboembolismo venoso via redes neurais artificiais**. Tese de Doutorado, 2018.

MARQUARDT, D. W. **An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters**. Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics, v. 11, n. 2, p. 431-441, 1963.

MAUL, A. A.; WASICKY, R.; BACCHI, E. M. **Extração por fluido supercrítico**. Revista Brasileira de Farmacognosia, 1996.

MAYXAY, M. **An open, randomized comparison of artesunate plus mefloquine vs. dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in the Lao People's Democratic Republic (Laos)**. Tropical Medicine and International Health, v. 11, n. 8, p. 1157–1165, 2006.

MCHUGH, M.A.; KRUKONIS, V.; **Supercritical Fluid Extraction – Principles and Applications**, 2nd Ed; Butterworths, Boston, 1994

MOORE, W. N.; TAYLOR, L. T. **Analytical inverse supercritical fluid extraction of polar pharmaceutical compounds from cream and ointment matrices.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 12, n. 10, p. 1227–1232, 1994.

MOURA, L. S. DE. **Obtenção por extração supercrítica do extrato de funcho (*Foeniculum vulgare*): determinação das isotermas de rendimento global, de parâmetros cinéticos, e do equilíbrio de fases.** 2004.

NEWTON, P.; WHITE M.D.; **Malaria: New Developments in Treatment and Prevention.** Annual Review of Medicine, v. 50, n. 1, p. 179–192, 1 fev. 1999.

NIMET, G.; DA SILVA, E. A.; PALÚ, F.; DARIVA, C. F., LISIANE, A. M.; FILHO, L. C. **Extraction of sunflower (*Heliantus annuus* L.) oil with supercritical CO₂ and subcritical propane: Experimental and modeling.** Chemical Engineering Journal, v. 168, n. 1, p. 262–268, 2009.

OLIVEIRA, S. DE; CASTRO, A.; LACERDA, W. S. **Aplicação de redes neurais artificiais na previsão da produção de álcool.** p. 279–284, 2010.

ON MÜHLEN, C.; LANÇAS, F. M. **Cromatografia unificada.** Quimica Nova, v. 27, n. 5, p. 747–753, 2004.

PAVLIĆ, B. PEZO L; MARIĆ B; TUKULJAC L; ZEKOVIĆ Z; SOLAROV B; TESLIĆ N. **Supercritical fluid extraction of raspberry seed oil: Experiments and modelling.** Journal of Supercritical Fluids, v. 157, 2020.

POKRYWIECKI, J. C. **Modelagem híbrida do processo de extração supercrítica.** Tese de Mestrado, 2002.

POVH, N. **Obtenção do óleo essencial da Camomila (*Matricaria recutita* [L.] RAUSCHERT) por diferentes métodos: destilação por arraste a vapor, extração com solventes orgânicos e extração com CO₂ supercrítico.** Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos, 2000.

POWELL, M. J. D. **Restart procedures for the conjugate gradient method.** Mathematical programming, v. 12, n. 1, p. 241-254, 1977.

QUISPE CONDORI, S. **Determinação de parâmetros de processo nas diferentes etapas da extração supercrítica de produtos naturais: Artemisia annua, Cordia verbenacea, Ocimum selloi Foeniculum Vulgare.** Tese de Doutorado, 2005.

REVERCHON, E. **Supercritical fluid extraction and fractionation of essential oils and related products.** Journal of Supercritical Fluids, v. 10, n. 1, p. 1–37, 1997.

REVERCHON, E.; DE MARCO, I. **Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter,** Journal of Supercritical Fluids, New York, v. 38, p. 146-166, 2006.

RIBAS, M. C. **Estudo do processo combinado de extração em altas pressões e purificação do óleo de candeia pelo processo de adsorção em coluna de leito fixo.** Tese de Mestrado, 2012.

RIEDMILLER, M.; BRAUN, H.; **A Direct Adaptive Method for Faster Backpropagation Learning: The RPROP Algorithm.** Proceedings of the IEEE International Conference on Neural Networks, San Francisco, p. 586-591, 1993.

ROCHOVÁ, K.; SOVOVÁ, H.; SOBOLÍK, V.; ALLAF, K.; Impact of seed structure modification on the rate of supercritical CO₂ extraction. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 44, n. 2, p. 211–218, 2008.

SANTANA, Á. L. DE. **Determinação de parâmetros de transferência de massa do processo de extração supercrítica.** Tese de Mestrado, 2013.

SARTOR, R. B. **Modelagem, Simulação e Otimização de uma Unidade Industrial de Extração de Óleos Essenciais por Arraste a Vapor.** Tese de Mestrado, p. 75, 2009.

SOARES L. A. P. **Modelagem da cinética de produção de etanol de segunda geração via redes neurais artificiais.** Relatório final do programa de iniciação científica PIBIC, 2017.

SONAGLIO, D.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; BASSANI, V. L. **Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos**. Farmacognosia – da Planta ao Medicamento. Porto Alegre: Editora da UFRG/Editora da UFSC, 2007.

SOUSA, E. M. B. D.; CARVALHO, R. H. R.; GALVÃO, E. L.; BARROS, J. Â. C.; CONCEIÇÃO, M. M. **Extraction, fatty acid profile and antioxidant activity of sesame extract (*Sesamum Indicum* L.)**. Braz. J. Chem. Eng., São Paulo, v. 29, n. 2, p. 409-420, 2012.

SOVOVÁ, H. **Rate of the vegetable oil extraction with supercritical CO₂-I. Modelling of extraction curves**, Chemical Engineering Science, v. 49, p. 409-414, 1994.

SOVOVÁ, H. **Mathematical model for supercritical fluid extraction of natural production and extration curve evaluation**. Journal of Supercritical Fluids, New York, v. 33, p 35-52, 2005.

STARMANS, D. A. J.; NIJHUIS, H. H. **Extraction of secondary metabolites from plant material: A review**. Trends in Food Science and Technology, v. 7, n. 6, p. 191–197, 1996.

STEFFANI, E. **Modelagem Matemática do Processo de Extração Supercrítica de Óleo Essencial de Ho-Sho (*Cinnamomum camphora* Nees & Eberm var. *linaloolifera* Fujita) utilizando CO₂**. Tese de Doutorado, p. 92, 2003.

TAN C. S.; LIOU D. C. **Desorption of ethyl acetate from activated carbon by supercritical carbon dioxide**, Ind. Eng. Chem. Res. 27, 1988

TAYLOR, L. T.; **Supercritical Fluid Extraction**, Universidade de Michigan, 1996.

YOUYOU, T. **Artemisinin — A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World**. The Nobel Prizes, p. 283–313, 2015.

ZEKOVIĆ, Z.; BERA, O.; ĐUROVIĆ, S. **Supercritical fluid extraction of coriander seeds: Kinetics modelling and ANN optimization**. Journal of Supercritical Fluids, v. 125, p. 88–95, 2017.

9 APÊNDICE

APÊNDICE 1 – Resultados experimentais *versus* predição via RNA 4-7-1-1 da proposta II.

Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Vazão de solvente (10 ⁻⁵ kg CO ₂ / s)	Tempo (min)	Massa total de extrato (g)	Massa de extrato calculada pela RNA (g)
400	50	5,5	6,5	0,1871	0,1515
400	50	5,5	10	0,2596	0,2127
400	50	5,5	15	0,3453	0,3117
400	50	5,5	20	0,4256	0,4105
400	50	5,5	30	0,5615	0,5767
400	50	5,5	40	0,6857	0,7008
400	50	5,5	50	0,7832	0,8032
400	50	5,5	60	0,9105	0,8995
400	50	5,5	70	1,0334	0,9977
400	50	5,5	80	1,1439	1,1013
400	50	5,5	90	1,2679	1,2123
400	50	5,5	110	1,4648	1,4603
400	50	5,5	130	1,6636	1,7438
400	50	11,1	5	0,4303	0,3943
400	50	11,1	10	0,7344	0,6355
400	50	11,1	15	1,0037	0,8806
400	50	11,1	20	1,2154	1,0977
400	50	11,1	30	1,4653	1,4334
400	50	11,1	40	1,688	1,6873
400	50	11,1	50	1,9055	1,9069
400	50	11,1	60	2,1181	2,1085
400	50	11,1	70	2,3327	2,2907
400	50	11,1	80	2,4858	2,4464
400	50	11,1	90	2,5997	2,5708
400	50	11,1	100	2,6778	2,6637
400	50	11,1	130	2,8896	2,8037
200	50	5,5	5	0,124	0,1295
200	50	5,5	10	0,2525	0,2141
200	50	5,5	15	0,3711	0,3130
200	50	5,5	20	0,4593	0,4105
200	50	5,5	30	0,5777	0,5691
200	50	5,5	45,5	0,7226	0,7313
200	50	5,5	50	0,7634	0,7690
200	50	5,5	62	0,869	0,8634

200	50	5,5	73	0,9757	0,9482
200	50	5,5	80	1,0266	1,0025
200	50	5,5	90	1,1151	1,0803
200	50	5,5	110	1,253	1,2345
200	50	5,5	130	1,364	1,3841
200	50	11,1	5	0,2711	0,2652
200	50	11,1	10	0,5402	0,4488
200	50	11,1	15	0,757	0,6550
200	50	11,1	20	0,9158	0,8520
200	50	11,1	30	1,2051	1,1695
200	50	11,1	40	1,4382	1,3959
200	50	11,1	50	1,5566	1,5657
200	50	11,1	60	1,6974	1,7002
200	50	11,1	70	1,8179	1,8099
200	50	11,1	80	1,9103	1,9002
200	50	11,1	90	1,9781	1,9748
200	50	11,1	110	2,1029	2,0881
200	50	11,1	130	2,2054	2,1689
400	30	5,5	5	0,0971	0,1168
400	30	5,5	10	0,2141	0,2103
400	30	5,5	15	0,352	0,3340
400	30	5,5	20	0,4833	0,4684
400	30	5,5	30	0,7368	0,7102
400	30	5,5	40	0,9559	0,8955
400	30	5,5	50	1,1183	1,0428
400	30	5,5	60	1,2472	1,1690
400	30	5,5	70	1,359	1,2812
400	30	5,5	80	1,4319	1,3802
400	30	5,5	90	1,4844	1,4652
400	30	5,5	110	1,5592	1,5895
400	30	5,5	130	1,6321	1,6553
400	30	11,1	5	0,2812	0,3070
400	30	11,1	10	0,6676	0,5315
400	30	11,1	15	0,8831	0,7758
400	30	11,1	20	1,0764	0,9952
400	30	11,1	30	1,3484	1,3109
400	30	11,1	40	1,5031	1,5041
400	30	11,1	50	1,6267	1,6330
400	30	11,1	60	1,7206	1,7279
400	30	11,1	70	1,7678	1,8015
400	30	11,1	80	1,8564	1,8595
400	30	11,1	90	1,8782	1,9046
400	30	11,1	110	1,9647	1,9626
400	30	11,1	130	2,0338	1,9864

200	30	5,5	5	0,0543	0,0597
200	30	5,5	10	0,1182	0,1000
200	30	5,5	15	0,2221	0,1564
200	30	5,5	20	0,2589	0,2227
200	30	5,5	30	0,3791	0,3586
200	30	5,5	40	0,5012	0,4783
200	30	5,5	50	0,6188	0,5822
200	30	5,5	60	0,6895	0,6760
200	30	5,5	70	0,7726	0,7627
200	30	5,5	80	0,847	0,8428
200	30	5,5	90	0,8999	0,9155
200	30	5,5	110	1,0227	1,0352
200	30	5,5	130	1,1488	1,1191
<hr/>					
200	30	11,1	5	0,4367	0,4696
200	30	11,1	10	1,0109	0,7697
200	30	11,1	15	1,184	1,0513
200	30	11,1	20	1,3332	1,2700
200	30	11,1	30	1,5213	1,5323
200	30	11,1	40	1,6382	1,6613
200	30	11,1	50	1,7379	1,7363
200	30	11,1	60	1,8011	1,7916
200	30	11,1	70	1,8532	1,8404
200	30	11,1	80	1,8995	1,8872
200	30	11,1	90	1,9442	1,9325
200	30	11,1	110	2,0154	2,0153
200	30	11,1	130	2,0839	2,0792
<hr/>					

USO DE REDES NEURAIS ARTIFICIAIS NA MODELAGEM CINÉTICA DE EXTRAÇÃO SUPERCRÍTICA DE ARTEMISININA

IA IRIZAWA, TD MARTINS e PC VEGGI

Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Engenharia Química

E-mail para contato: ian.dealencar@yahoo.com.br; tdmartins@unifesp.br, pveggi@unifesp.br

RESUMO –A artemisinina é o composto majoritário sintetizado a partir da *Artemisia annua* L. de grande interesse para as indústrias farmacêuticas, cosméticas e/ou alimentícia. Em se tratando do emprego da extração com fluidos supercríticos na obtenção destes compostos, inúmeras pesquisas vêm empregando modelos matemáticos para descrever o comportamento cinético do processo. Neste sentido, este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma rede neural artificial para modelar a cinética de extração supercrítica de artemisinina. Foram utilizados oito experimentos com diferentes condições operacionais como base de dados. No treinamento da rede, utilizaram-se como variáveis de entrada a pressão, temperatura, vazão de solvente e massa de extrato nos tempos t e $t-1$. A variável de saída foi a massa de extrato no $t+1$. A melhor rede consistia em 15 neurônios na camada intermediária e conseguiu prever e descrever o perfil cinético de maneira extremamente precisa.

1. INTRODUÇÃO

As plantas são utilizadas pelos seres humanos desde a pré-história para os mais diferentes fins, como, por exemplo, medicinais. Uma matriz vegetal que tem atraído grande atenção da comunidade científica é a *Artemisia* (*Artemisia annua* L.). Esta possui um composto bioativo de grande interesse, a artemisinina, a qual se destaca por seu caráter efetivo antimalárico contra cepas de *Plasmodium spp* (Mayxay et al., 2004), tornando-se alvo dos cientistas para o desenvolvimento de formas de tratamento e prevenção da malária. A obtenção de compostos bioativos utilizando a extração com fluidos supercríticos (SFE –*Supercritical Fluid Extraction*), tendo o dióxido de carbono como principal solvente, é uma tecnologia com significativas vantagens em relação aos métodos de extração convencionais (dos Santos, 2011). Na SFE, o solvente é facilmente separado do soluto, possui rápida extração, pouco ou nenhum solvente orgânico, além de operar em baixas temperaturas, evitando assim a degradação térmica de compostos bioativos do extrato.

A partir dos dados da cinética de extração da SFE, os parâmetros dos modelos fenomenológicos podem ser ajustados. Porém, algumas dificuldades são encontradas nessa metodologia, especialmente no que diz respeito à generalização do modelo para diferentes condições de processo. Geralmente, diferentes condições levam à diferentes valores dos

parâmetros, o que torna difícil sua aplicação no contexto industrial. Como alternativa, podem ser utilizadas as Redes Neurais Artificiais (RNAs), que possuem a flexibilidade para se adaptar a situações diferentes, e consistem em uma única equação, servindo assim para diferentes condições de processo (Adriel, 2016). Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo modelar, empregando RNAs, a cinética de extração de artemisinina a partir da *Artemisia annua* L. em diferentes condições operacionais e verificar sua capacidade de interpolação.

2. MÉTODOS

Os dados utilizados neste estudo foram coletados do estudo de Condori (2005) para a matriz vegetal *Artemisia Annua* L. Foram utilizados a massa de extrato obtida em função do tempo de processo, em oito experimentos em diferentes condições de pressão (200 e 400 bar), temperatura (30 e 50 °C) e vazão de solvente (5,5 e 11,1 x 10⁻⁵ kg CO₂/s). Uma vez que o número de dados experimentais era limitado, utilizou-se o software *TableCurve*® para a geração de 100 pontos para cada um dos experimentos entre 0 e 130 minutos. Assim, com esses dados, treinaram-se as RNAs, tendo como variáveis de entrada a pressão, temperatura, vazão do solvente e massa total de extrato nos tempos t e $t-1$. A variável de saída foi a massa total de extrato no tempo $t+1$. O trabalho utilizou a estrutura geral de RNA como mostra a Figura 1.

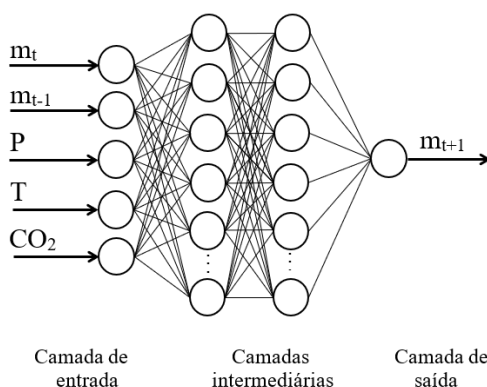


Figura 1 - Estrutura da RNA utilizada no trabalho.

Para a definição do melhor modelo, o estudo foi dividido em duas etapas: i) obtenção da RNA, que consistiu no treinamento, teste e validação e, ii) simulação da RNA. Dos oito experimentos, seis foram utilizados na obtenção das RNAs, e os dois restantes foram utilizados exclusivamente para a simulação (4ª etapa), a fim de se testar e verificar a efetividade da RNA obtida. Para a etapa de obtenção, dos 582 dados disponíveis, 70 % foram usados no treinamento, 15 % para teste, e 15 % para validação. Na etapa de simulação foi possível obter o perfil cinético para todo intervalo de tempo considerado, fornecendo-se somente a condição inicial do processo, ou seja, a massa de extrato nos tempos 0 e 1,3 minutos. O restante da curva foi obtido retroalimentando-se a saída da RNA como variável de entrada. Na simulação foram utilizadas as oito corridas, uma vez que mesmo a RNA apresentando bons resultados na etapa de obtenção da rede neural, isso não garante que a simulação utilizando somente os dados do início do processo tenha precisão elevada, devido ao erro acumulado. Para se escolher a melhor RNA, foi utilizada como função objetivo a média do erro quadrático (Eq. 1) e o coeficiente de correlação de Pearson (ρ). O algoritmo de otimização empregado foi o de Levenberg-Marquardt e as funções de ativação foram: sigmoidal na camada intermediária, e linear na camada de saída.

$$F_{obj} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (m_i^{EXP} - m_i^{RNA})^2 \quad (1)$$

em que m é a massa extraída, N é o número total de observações, e os sobrescritos EXP e RNA correspondem a experimental e calculado pela RNA, respectivamente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos pelas melhores estruturas de RNAs: valor da função objetivo nas três etapas de treinamento, o erro médio e o ρ na etapa de simulação.

Tabela 1 - Valores de função objetivo nas etapas de treinamento, validação e teste, erro e ρ para as diferentes estruturas das redes neurais.

Estrutura	F_{obj} Treinamento	F_{obj} Validação	F_{obj} Teste	Erro Médio Simulação (%)	ρ Simulação	Número de parâmetros
5-9-1	$8,90.10^{-7}$	$1,50.10^{-6}$	$5,24.10^{-7}$	0,78	0,999	64
5-12-1	$9,99.10^{-7}$	$8,15.10^{-6}$	$3,71.10^{-7}$	0,63	0,999	85
5-15-1	$1,14.10^{-6}$	$5,30.10^{-7}$	$7,53.10^{-7}$	0,40	1,000	106
5-21-1	$1,11.10^{-6}$	$6,16.10^{-7}$	$8,53.10^{-7}$	0,58	0,999	148
5-27-1	$9,57.10^{-7}$	$6,73.10^{-7}$	$1,68.10^{-6}$	0,58	1,000	190
5-30-1	$8,97.10^{-7}$	$1,20.10^{-6}$	$6,87.10^{-7}$	0,37	1,000	211

F_{obj} : Função objetivo; ρ : correlação de Pearson.

Analisando-se a Tabela 1, pode-se afirmar que as redes demonstraram resultados semelhantes. Os resultados de outras estruturas foram inferiores a esses e foram omitidos. Vale ressaltar que, a etapa de simulação é extremamente necessária, já que um bom treinamento não traz a garantia de uma boa capacidade de predição da série temporal, como aconteceu nos casos omitidos. Considerando como critério de escolha o ρ e menor número de parâmetros, considera-se que a melhor estrutura obtida foi a 5–15–1. Na Figura 2 é apresentado o perfil cinético da simulação dos dois experimentos que foram utilizados exclusivamente nessa etapa, em que é possível notar a alta capacidade de predição do modelo. Ao se comparar a soma dos valores do erro médio quadrático da RNA 5–15–1 (de todos os dados experimentais disponíveis) com aqueles obtidos por Condori (2005), que utilizou modelos fenomenológicos, a RNA apresentou um erro quadrático muito menor ($1,81.10^{-5}$). Esse valor foi obtido calculando-se a F_{OBJ} para todos os dados disponíveis, assim como fez Condori (2005). O melhor modelo apresentado por Condori (2005) foi o de Martinez que apresentou um valor de 0,2358, como mostrado na Tabela 2. Quando se calcula o valor de F_{OBJ} somente para aqueles experimentos utilizados na simulação da RNA, o valor encontrado é de $1,94.10^{-6}$.

Tabela 2 - Valores de função objetivo obtida via RNA comparada a modelos fenomenológicos.

Crank [1975]	Tan & Liou [1989]	Goto et al. [1993]	Sovová [1994]	Naik et al. [1989]	Martinez et al. [2003]	RNA 5-15-1
1,8567	3,7448	1,1615	0,6809	0,6831	0,2358	$1,81.10^{-5}$

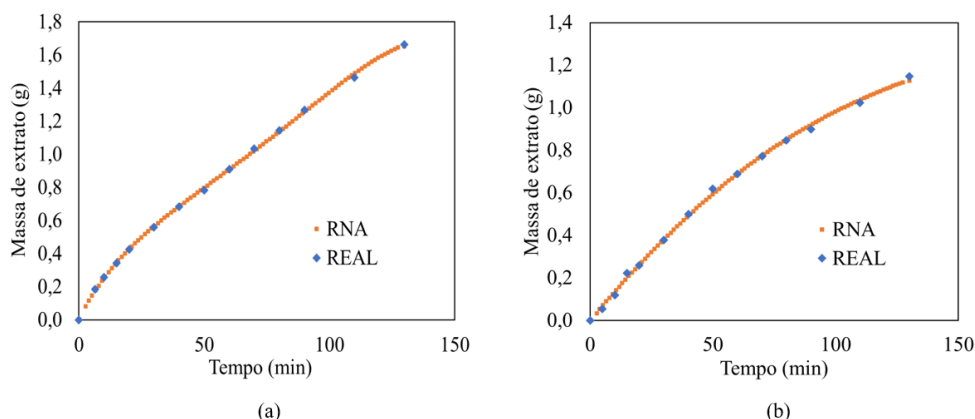


Figura 2 - Curva cinética predita pela RNA e curva real nas diferentes condições de extração. (a) T= 50 °C, P= 400 bar e Q= 5,5 x 10⁻⁵ kg CO₂/s, (b) T= 30 °C, P= 200 bar e Q = 5,5 x 10⁻⁵ kg CO₂/s.

4. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram utilizadas RNAs para a modelagem da cinética de extração supercrítica de artemisinina a partir da *Artemisia Annua L.* As variáveis de entrada utilizadas foram: pressão, temperatura, vazão de solvente, massa de extrato no tempo t e $t-1$. A rede com estrutura contendo 15 neurônios na camada intermediária obteve o melhor valor da função objetivo na simulação do perfil cinético para as diferentes condições operacionais. A partir dos resultados obtidos, pode-se afirmar que as RNAs se mostram uma alternativa extremamente útil aos modelos fenomenológicos para modelagem cinética das SFE.

5. REFERÊNCIAS

- ADRIEL L. Modelagem da cinética de produção de etanol de segunda geração via redes neurais artificiais. 2017.
- DOS SANTOS JC. Extração com SCF e suas aplicações na obtenção de produtos naturais. 2011.
- CONDORI SQ. Determinação de parâmetros de processo nas diferentes etapas da extração supercrítica de produtos naturais: *Artemisia annua*, *Cordia verbenacea*, *Ocimum selloi* *Foeniculum Vulgare*. 2005.
- MAYXAY M, PUKRITTAYAKAMEE S, NEWTON PN, WHITE NJ. Mixed-species malaria infections in humans. *Trends in Parasitology* v. 20, p. 233-240, 2004.